生命科学名著



衰老生物学

Biology of Aging

〔美〕Roger B. McDonald 著

王钊 张果 主译



科学出版社



(Q-3806.01)

《衰老生物学》一书提出的生物学原理以全新的视角解释了衰老的原因，并且详细地描述了这些基本原则是如何帮助人们理解衰老、长寿以及衰老相关疾病的。此书专为生物学专业本科生设计，能够帮助他们理解如何测量生物衰老的速度、探究细胞衰老的机制，以及讨论在不同生命体中影响衰老的遗传途径；本书还概述了正常衰老时发生在生理系统层面上的改变和功能衰退，引发了对调节衰老速度与寿命之间关系的思考。每章节后的问题讨论能够培养学生综合运用知识的能力。

Roger B. McDonald在南加州大学获得博士学位，目前在加州大学戴维斯分校担任营养学教授。McDonald博士的研究聚焦于细胞衰老的机制和营养与衰老的相互作用。通过将啮齿动物作为研究人类衰老的模型以及体外细胞生长实验，他的研究已经解决了领域内的两个关键问题：①饮食限制与寿命的关系；②衰老对生理节律和下丘脑调节的影响。





科学出版社互联网入口



赛拉艾芙



本书更多信息
请扫码

生命因你而精彩！

科学出版中心　生物分社
联系电话：010-64012501
E-mail：lifescience@mail.sciencep.com

销售分类建议：生物医学

www.sciencep.com



定价：180.00元

生命科学名著

Biology of Aging

衰老生物学

〔美〕Roger B. McDonald 著

王 钊　　张 果 主译

科 学 出 版 社

北 京

图字：01-2015-5617号

内 容 简 介

本书是第一本以生物衰老为主题的教材，是一本针对生物相关学科的学生所写的教科书，主要阐述了衰老和长寿的影响因素及进程。全书共10章，主要介绍三部分内容：第1、2章介绍衰老生物学在科研和临床应用中较为常见的基础概念。第3～6章介绍进化、细胞及遗传水平的衰老生物学发现，以及这些发现如何影响了我们对衰老的起因和过程的认知。第7～10章介绍前几章涉及的基础科学知识在人类衰老和长寿中的应用。书中内容叙述如故事一般引人入胜，又不失生物科学课本的准确性与科学性。图解通俗易懂，同时有详尽的注释加以补充。本书依照标准的生物学教材安排，每一章都提供了后面章节中需要理解的一些概念和法则，每一章文中都标粗了关键术语，文末还列有核心概念、讨论问题、补充阅读等，方便学习与查阅。

本书适合综合性大学及医、药、农、师范院校的相关专业本科生和研究生使用，也可供从事生命科学工作或对衰老生物学感兴趣的人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

衰老生物学/（美）M. B. 罗杰（Roger B. McDonald）著；王钊，张果主译.—北京：科学出版社，2016.9

（生命科学名著）

书名原文：Biology of Aging

ISBN 978-7-03-048451-2

Ⅰ.①衰…　Ⅱ.　①麦…　②王…　Ⅲ.①衰老－人体生理学　Ⅳ.①R339.3

中国版本图书馆CIP数据核字（2016）第119687号

责任编辑：罗　静　刘　晶/责任校对：郑金红
责任印制：肖　兴/封面设计：刘新新

科学出版社出版
北京东黄城根北街16号
邮政编码：100717
http://www.sciencep.com
中国科学院印刷厂印刷
科学出版社发行　各地新华书店经销
*
2016年9月第一版　开本：787×1092 1/16
2016年9月第一次印刷　印张：24
字数：530 000

定价：180.00元

（如有印装质量问题，我社负责调换）

译　者　序

不难发现，随着社会的发展和科技的进步，人类的平均寿命在逐年增加，但伴随着衰老而来的机体功能衰退及相关疾病仍严重影响着老年人的生活质量。统计数据显示，2015 年末，中国总人口数量超过 13.6 亿，65 周岁以上老龄人口达到 1.4 亿，占总人口的 10.1%，这意味着我国已经步入了人口老龄化的时代。人口老龄化问题涉及政治、经济和文化等诸多方面，更为我国养老、医疗以及社会服务事业带来巨大的压力，而这一问题将可能成为制约我国整体发展的重要因素。"老吾老，以及人之老；幼吾幼，以及人之幼"，尊老敬老是中华民族优秀传统文化之一，在中国老龄化加速的大背景下，衰老研究逐渐成为医学与健康领域的关注焦点，而如何有效地干预和控制衰老，改善老年人的整体健康状况是生物医学领域面临的严峻挑战。目前国内关于衰老的研究工作尚处于初级阶段，仍需要有更多的科研工作者从事到这个领域当中。衰老生物学作为生物学研究的一个重要分支，迫切需要有系统性强的理论书籍作为学习与研究的指导。通过与相关专业的学者和同学们交流，我们发现许多同学都对生物衰老这个领域感兴趣，但苦于缺少系统全面而又通俗易懂的专著来指引和帮助大家，因此，我们便有了将这本书翻译并奉献给大家的念头。

多年来，我们课题组专注于衰老和相关疾病及其药物干预的研究工作，在衰老相关基因的功能探究以及衰老的饮食、药物干预方面取得了颇丰的成果。在多年的研究工作当中，我们努力探索，深入钻研，在衰老细胞生物学以及分子生物学方面积累了丰富的工作经验，具备扎实的理论基础，掌握并了解该领域的前沿工作。2012 年，我们主导翻译出版了衰老领域著名的实验技术指导《生物衰老：研究方法与实验方案》（Trygve O. Tollefsbol 著，Humana 出版）一书，内容涵盖了衰老研究领域最新的实验方法和技术突破，为从事衰老相关领域的科学工作者提供了成熟可靠的技术方法与实验方案，有效推进了我国在衰老相关领域的研究工作。在前期工作的基础上，在科学出版社的大力支持下，经过实验室老师和数届同学历经两年多的共同努力，我们与华中科技大学同济医学院公共卫生学院张果教授实验室成员共同完成了在衰老研究领域中具有权威指导意义的《衰老生物学》（Roger B. McDonald 著，Garland Science 出版）一书的翻译和校对。该书以全新的视角解释了衰老的原由，并且详尽地描述了诸多生物基本原则来帮助人们理解衰老、长寿以及衰老相关疾病的机制。本书语言朴实易懂，主要为生物学、医学等相关专业的本科生、研究生，以及对生物衰老感兴趣的研究者设计撰写，通过本书，读者能够对衰老与寿命有更深刻的认识与领悟。我们衷心地希望通过对本书的翻译出版，让全社会更多的人能够关注衰老、理解衰老。

在此，我们感谢清华大学医学院药理学研究所所有参与该书翻译和校对的同学，

感谢华中科技大学同济医学院公共卫生学院张果教授实验室全体成员的辛勤劳动和奉献，感谢科学出版社罗静编辑在翻译协调、编辑校对、排版印刷等方面给予的大力支持和指导。此外，还有诸多的同事同行同学给予了诸多的意见、建议、帮助和支持，在此一并表示真诚地感谢。

清华大学医学院教授　王　钊

2016 年春日于清华园

前　言

我们为什么会衰老？是什么决定了我们以及其他物种的存活时间呢？著名生物学家及诺贝尔奖获得者彼得•梅达沃先生在 1952 年提出，生物的衰老是这个时代众多未解谜题之一，要解决这个问题仍需40年。我们现在已经了解到引起衰老的一些潜在原因，并且认识了为何每个物种都有其近乎恒定的寿命。简单来说，衰老是一个随机的过程，而不是一个进化的过程。但长寿确实是一个进化的过程——通过选择那些可以促进繁殖能力的基因并将其保留下来。随着我们不断认识衰老与长寿之间的区别，在研究生物衰老过程中出现了一个分支——生物老年学，该分支的出现兴起了很多令人振奋的新研究领域，这些研究结果使得人们对衰老及长寿的细胞和分子机制有了更加深入的认识。《衰老生物学》是第一本以生物衰老为主题的教材，本书中将会阐述导致衰老及长寿的因素。

在过去的 15 ～ 20 年中，科学家们普遍开始关注如何解释我们为什么衰老，以及为什么我们的寿命像现在这么久等问题，这导致了关于衰老及长寿基础机制研究的大暴发。这些研究结果迅速将生物老年学从起初的观察和生物医学科学，转化为依赖实验且受普通生物科学规则规范的科学。生物老年学这种令人激动的新发展方向造成了对于衰老生物学课程的需求。然而，由于缺乏从生物学角度（非生物医学角度）对老年生物学认识的教科书，这门课程的发展受到了阻碍。《衰老生物学》这本书填补了这一缺陷，这是一本针对生物学科的学生所写的生物学教科书。

本书遵守以下基本原则：了解衰老生物学过程的关键是首先了解适用于所有生命和所有生命阶段的生物化学、生理学基本概念。本书中每一章的开始都会有一个针对非衰老系统进行的基本生物学法则的概述。有了这些知识，学生就会更加全面地了解到依赖时间的分子水平、细胞功能的改变是如何导致衰老的。基础生物学搭建的理论框架同样为学生们提供了必要的背景知识，使得他们能够去考虑是哪些干预导致了衰老速率的下降或者寿命的延长。

章节的顺序依照标准的生物学教材安排，每一章都提供了后面章节中需要理解的一些概念和法则。全书共 10 章内容，被分为三部分内容。第 1 章和第 2 章介绍生物老年学在实验方面和临床方面均比较常见的一些基础概念。第 3 ～ 6 章探索了进化水平、细胞水平及遗传水平的生物衰老学发现，从而促进了我们现今对于为何衰老、如何衰老的认识。第 7 ～ 10 章集中描述前几章介绍的基础科学是如何应用在衰老和长寿中的。我们还确立了衰老和疾病的关系，并且讨论了我们可以通过哪些努力来降低人类的衰老速率。

第 1 章，衰老生物学中的基本概念，为接下来所有的章节打下基础。这里介绍并

解释了生物老年学的一些专用术语，并且描述了研究者用于研究衰老和长寿的几种模型系统。

第 2 章，测量生物学衰老，我们能更进一步地了解到生物老年学家测量个体和群体衰老速率的一些基本方法。在生命统计表的背景介绍下，彻底讨论了测量死亡速率的原则。在这里，学生们将踏入人口统计学的领域，可以了解人口统计学是如何帮助预测衰老速率及寿命轨迹的，以及这些预测是如何帮助解释我们为何衰老、怎样衰老的。

第 3 章，寿命与衰老的进化理论，这是整本书的核心。仅仅通过了解我们为何衰老（对于衰老和进化的了解），生物老年学家就能够更加准确地建立一些关于“我们如何衰老”的假说并对这些假说进行检测。第 3 章追踪了关于寿命及衰老进化理论的发展，从早期的观察假定到数学运算，再到如今当代进化论者均会着手的实验。

第 4 章和第 5 章介绍了揭示我们如何衰老的一些细胞学和遗传学的发现。第 4 章，细胞衰老，阐述了宇宙中影响所有事物的基本力量是如何同样为潜在的衰老原则提供解释的。这里，我们探索了热力学定律是如何解释细胞衰老潜在原则的成因的——细胞衰老反映了受损蛋白的聚集。我们描述了受损蛋白聚集，以及细胞有限寿命背后的生物化学机制、生理学机制——氧化性损伤和端粒缩短。

第 5 章，寿命的遗传学，扩展了第 3 章介绍的概念——物种的寿命与经过自然选择保留下来的繁殖基因相关。我们讨论了一些先进实验室对酵母和线虫的研究结果，他们已确立一些影响寿命的基因。由于这些基因已经被证明在高等动物如小鼠和大鼠身上有类似的影响，学生们会了解重大前沿发现中的衰老生物学是怎样的，这些发现使得用遗传学操作控制衰老和寿命的速率成为可能。

第 6 章，植物衰老，是本书中需特别强调的内容：这是第一本讨论到植物衰老的衰老生物学教材，植物衰老的讨论对于人类及其他动物的衰老十分重要。植物学是生物学中的一个重要部分，植物衰老也是衰老生物学中重要的部分。

关于人类衰老的探索起始于第 7 章——人类的长寿，这里用一个全新的视角去观察衰老和寿命的研究，即老年化生态统计学。生态统计学是一种将生物学和统计学结合起来的计算科学。这个新兴学科的研究结果为以下说法提供了证据：人类衰老和寿命的起源可能会与其他物种有巨大的差异。在这一章中的第二部分，我们探索了在 20 世纪人类寿命空前增长的原因。

第 8 章人类衰老的生理机制和第 9 章年龄相关性疾病，为详尽地了解主要生理系统随时间的变化提供了帮助：与年龄相关的生理系统的变化会导致患疾病或死亡的风险增加（第 8 章），有些变化倾向于发展成为使得死亡率和发病率上升的疾病（第 9 章）。像其他的章节一样，我们在描述衰老相关改变之前进行了基础生理学的介绍。

第 10 章作为整本书的结束——调控人体衰老与长寿，简单讨论了目前调节衰老和寿命所处的形势。我们以考虑为何调节生物学衰老可能行不通作为开始，接下来讨论了理论上可以调节衰老速率或寿命的仅有的两种干涉方式：①降低卡路里摄入；②自始至终保持身体的活力。本章通过讨论一些可能的设想——停止衰老和增长人类寿命，为整本书画上完美句点。

本书为生物老年学提供了易理解的介绍，里面的材料叙述像故事一般吸引人，然而又不乏作为生物科学课本的准确性。图解十分简单易懂，同时有详尽的注释用于补充文本内容，绝非单纯的重复阐述。每一章的关键术语（文本中粗体）都在后面的专业词汇表中列出，如同在线单词卡一样有效可用；表格中的文本，对该章节的主题进行了更加详尽和有趣的介绍；核心概念，总结了章节的主要观点；讨论问题，帮助了读者的学习（www.garlandscience.com 为学生和老师提供参考答案）；补充阅读，列出了资料以及参考文献条目，并且依照各章内部的小标题进行分类。附录中对数学计算派生出的寿命表的解释可以帮助学生理解第 2 章和第 7 章。附录摘自于 E.Arias, United States Life Tables,2006,Natl Vital Stat. Rep.58:1-40,2010 一文。全文报道可以登录美国疾病预防控制中心网站查询（www.cdc.gov）。

生物老年学是一个相对年轻的学科，而且是我们大家都非常感兴趣的科学领域——无论是计划成为一名生物学研究者还是教学工作者，或是其他科学领域如健康学、医学，或者是当年纪渐老时尝试更好地去了解这一过程。我们希望本书可以很好地为生物学的学生服务，我们也期待从学生还有老师身上得到反馈。

在线资源

虽然课本是课程的中心，但为了辅助教学过程，我们为老师和学生提供了在线资源。可以通过登录 http://garlandscience.com/aging 进入学习，教学资源网站为本书提供了教学工具。学生资源向所有人开放，使用者可以选择注册，即可方便地使用课本标记及笔记记录工具。教学工作者资源需要注册方可进入；如果教学工作者指定本书作为其课程教材，则教学资源均可用。如果想获得教学资源使用权限，请与当地销售代表联系或发送邮件至 science@garland.com。下面是本书在线资源的概况。在线资源可以分章节进行浏览，同时还具备搜索引擎。

学生资源

- 精选出来的解释教材中重要概念的卡通图片及视频。
- 每章节问题的参考答案。
- 专业术语在线学习卡。

教学资源

- 为方便使用，所有书中的图片均以两种格式存在：Microsoft PowerPoint® 和 JPEG。通过教材中使用的图片号码、图片名称或者图片中使用的关键词即可搜索到。
- 在线资源中学生可使用的图片和视频，教学者也可使用，并且这些资源也以两种格式存在。WMV 格式的视频可以用于使用 PowerPoint 展示的教学工作者，用于 Windows 系统下的计算机；QuickTime 格式的视频用于苹果系统下的 PowerPoint 或 Keynote 展示。点击视频预览界面处的“download”按钮即可方

便地将视频下载至个人计算机中。

- 每章节问题的参考答案。
- 获得资格的教育工作者可以进入一个“问题库”，里面有许多备选问题及开放式问题。
- 教学大纲有助于围绕衰老生物学构建课程教学框架。
- 可以使用 Garland Science 教材中的所有资源。

致　谢

首先我要以我的名义感谢三个人，是他们不遗余力的努力使得这本书成为现实：Margy Kuntz，您是出现在恰当时间的恰当的人，您对我所写内容的修改，犹如将蜿蜒的双车道乡间小路扩建成四车道高速公路，您在这么短时间内教给我如此多的东西；Janet Foltin，您在这个项目中的领导力、您给予我的信心，以及您在出版方面所具备的知识简直是非凡的；Allie Bochicchio，作为替补队员上场的不知名的队员，在最后几轮的拟稿中，结果令人炫目，与您一同工作真是倍感荣幸。

Garland 出版社中还有许多其他人，尽管没有始终工作在第一线，但他们对这本书却有着重大影响：Denise Schanck，您的管理工作做得很棒，您组合了一支杰出的、精益求精的专业队伍；Mattew McClements，在制图方面有令人惊讶的天赋，谢谢您将我手绘的原件转化为如伦勃朗画作一般的图；Linda Strange，我不知道您是如何做的，但是您将我的作品翻译成了真正的英语；Natasha Wolfe，很少有人能像您一样督促我守时、守规矩，而且，在这种情况下您总是优美而典雅。同时，我要感谢 Georgina Lucas，Sally Livitt 以及 Sheri Gilbert，你们做了所有的细节工作却从未获得足够的赞美。感谢 Adam Sendoff 和 Lucy Brodie，是你们确保了有需要的人知道这本书的存在。最后，感谢 Michael Morales 走进了我的办公室。

我要对那些花时间检查各个章节的人们表示衷心的感谢：Steven Bloomer，Ashok Upadhyaya，Olav Rueppell，Deborah Roach，Kenneth M. Crawford，SushengGan，Carol Itatani，Claudio Franceschi，Joel Parker 以及 Suresh Rattan。你们的洞察力及超常的知识极大地提高了本书的质量。我希望在这个成品中你们能够看到你们的影响。

有一些没有编辑过一页书或者没有写过一句话的人，在这本书的成型过程中也同样发挥着至关重要的作用，需要被我们记住：Jessica Coppola, 你从未停止为了让我每天的生活更加光明而努力，无论处境多么困难，我可以依靠你无条件的爱使笑容回到我的脸上；Lisa Martinez, 无论是我们一起骑行 100 英里还是外出遛狗，似乎你总知道应该说什么来使这一天更加美好。

我已毕业的学生：Kristin，Lisa，Maria，Annette，Cynthia，Mary，Michelle，Carol 和 David，感谢那些我们一起度过的快乐时光。我写《衰老生物学》的过程中如果没有你们，我不可能完成。

最后，感谢那些为我所做的提供一切基础的人们：Lois McDonald，无论遇到什么障碍您总是告诉我我可以做到，您的儿子做的很好；MikeMuirhead，您给予了我一个机会并且让我知道每个人都能有所作为；Paul Saltman，也许您肉体上已经去世，但您的精神却一直存活并且留在了我身上。感谢那些每天鼓舞我的成千上万的本科生们——你们让我对未来充满期待。

目　　录

第 1 章　衰老生物学中的基本概念

“如果不知道实际年龄，你希望自己现在是多大？”

——Satchel Paige，棒球运动员（1906—1982）

40 亿年前，两个氨基酸碰撞、结合，形成了第一个生物有机分子。有朝一日，这个分子将带来生命。这个分子从诞生的那一刻起，就开始与周围的环境相互作用。分子化学形式的变化记录了这些相互作用随时间变化的历史。从那一刻起，生命分子就总是与生物学变化过程联系在一起。衰老，也就这样开始了。

那么，衰老意味着什么呢？我们以及其他生物是如何衰老的？为何会衰老？如何衡量衰老？不同物种衰老的原因是否相同？衰老有什么后果？而我们又能做些什么呢？本书的主题就是回答这些问题，以及许多其他相关问题。**生物老年学**是考察我们如何以及为何衰老的生物学机制的科学。本章中，我们着重介绍生物老年学研究中的一般原则和概念。首先，我们追溯生物老年学的简史，讲述它的起源，以及如何发展成为生物学中独立的子学科。接下来，我们探讨衰老的根本原因，以及生物老年学家如何定义衰老。本章的后两部分讨论生物老年学家如何通过将实验室动物模拟人类的衰老模型，以及观察野生动物来研究衰老。

生物老年学：对生物学衰老的研究

所有生物科学的研究都是寻找生命的“如何”及“为何”。生物老年学关注衰老的方式和原因。这一相对较新的领域探索生物在衰老中发生的生物学过程，并整合许多不同领域的研究，包括生物物理学、物理化学、分子生物学、神经生物学、生物化学、遗传学、进化生物学、医学和**老年学**（gerontology，对人体衰老和老年人问题的研究）。生物老年学涵盖的范围很广，从最小细胞内的分子蛋白损伤，到成人的动脉粥样硬化。

随着人类寿命的延长，生物学家开始研究衰老

本章的开头段落中，我们认为衰老伴随生命的诞生而开始。然而，尽管生命科学领域的正式研究可以追溯到 400 年前，对衰老机制的严谨研究却仅存在于过去的 50 ～ 60 年。生命科学为何如此忽视生物学衰老和**长寿**（longevity，特定物种的个体能够达到的最高潜在年龄）的机制呢？

20 世纪初以前，衰老对生物学家而言并不重要，因为那时人类的**寿命**（life span，

个体生命的长度）相对较短。公元1500～1900年，西欧和美国人的平均寿命在35～45岁之间徘徊（图1.1），大多数人在出生时即死亡，很多妇女在分娩时死亡，儿童疾病夺去数百万10岁以下儿童的生命，流感、肺结核等传染病侵袭所有年龄的人群（表1.1）。当时并没有充分的理由去研究衰老——这一影响如此之小的现象。相反，一些疾病导致大多数人在有机会衰老之前就死亡。当时的生物学家专注于研究和治疗这些疾病，而关于衰老的思考则留给了哲学家和神学家。

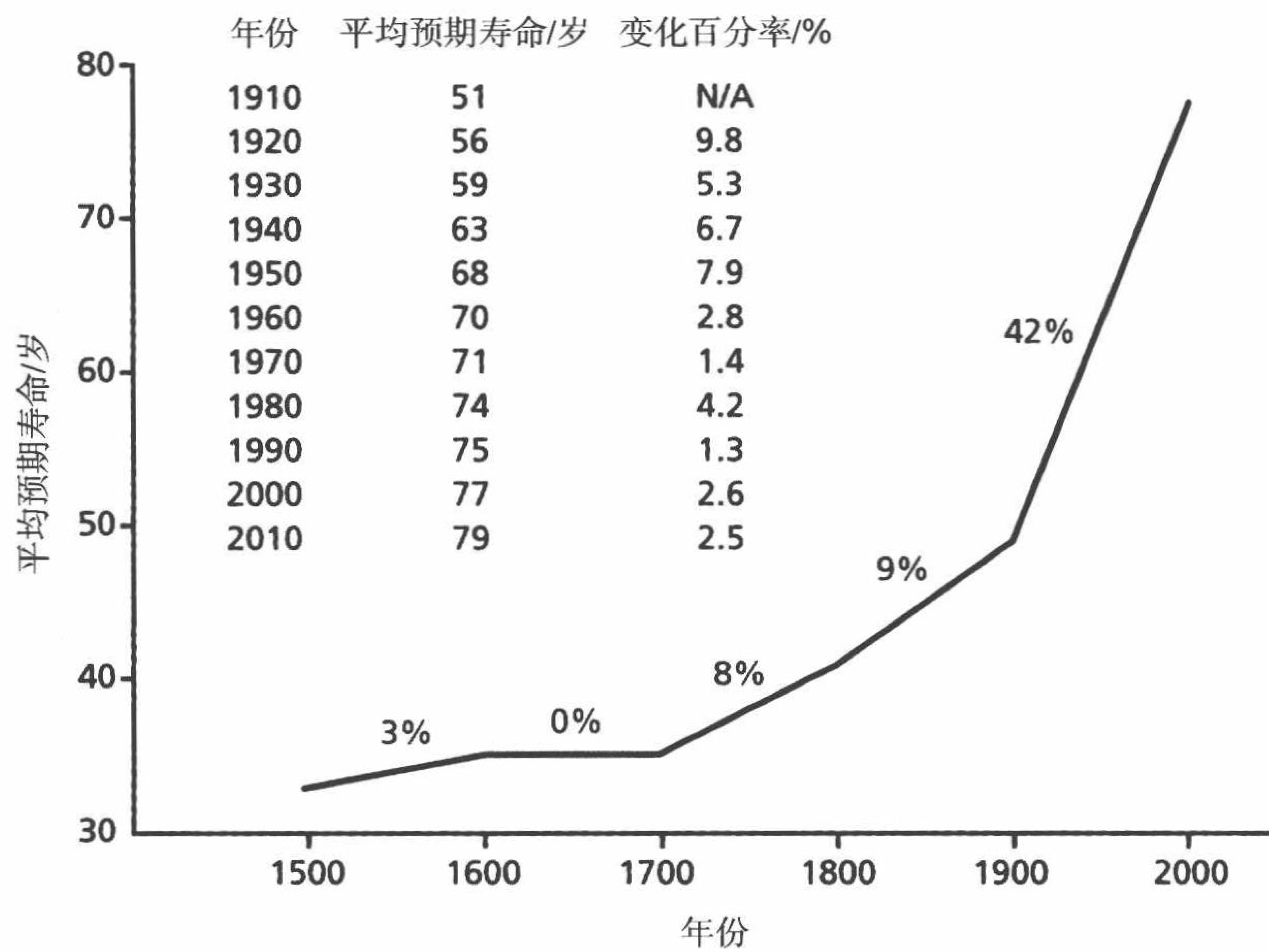


图1.1　公元1500～2000年西欧和美国人出生时的平均期望寿命。图中折线上的数字表示下一个世纪的期望寿命与之前一个世纪相比增加的百分比。插入的表格列出了1910年以来每十年美国人的期望寿命。平均期望寿命在1900年之前一直没有超过50岁。（数据来源：GyAcsádi and J. Nemeskéri, History of human life span and mortality. Translated by K. Balas. Budapest: AkadémiaiKiadó, 1970. With permission from the University of Chicago Press.E. Arias, United States life tables, 2006, *Natl. Vital Stat. Rep.* 58:1-40, 2010. With permission from the National Center for Health Statistics.）

表1.1　1900年和2005年美国的前十位死因

1900年	占总死亡人数的百分比/%	2005年	占总死亡人数的百分比/%
流感和肺炎	12	心脏疾病	31
肺结核	11	癌症	26
腹泻病	8	中风	8
心脏疾病	8	COPD[1]	6
中风	6	流感和肺炎	3
肾病	5	阿尔茨海默病	3
意外事故	4	糖尿病	3
癌症	4	肾病	2

续表

1900 年	占总死亡人数的百分比 /%	2005 年	占总死亡人数的百分比 /%
衰老[2]	3	意外事故	2
白喉	2	败血病	1

1. COPD，慢性阻塞性肺疾病；
2. 由于在 1900 年时，阿尔茨海默病尚未被定义，因而所有的痴呆都称为衰老。

20 世纪 40 年代，生物老年学成为独立的研究学科

从 1900 年左右开始，科学技术的进步显著增加了寿命。然而，仍然只有少数科学家从事生物学衰老和长寿的研究。因此，关于衰老的生物学基础知识，以及对增龄相关功能障碍的治疗跟不上寿命增加的速度。1900 年至 20 世纪 30 年代中叶，衰老的研究进展缓慢，一定程度上是由于缺少推动衰老研究的国家机构，以及供科学家交流经验和研究结果的平台。生物学的其他领域，如生理学、化学、解剖学等，都有长达 150 年历史的很强的专业学会，帮助其会员吸引资金，每年举办会议并出版学术期刊。

直到 1937 年，一群科学家在马萨诸塞州的伍兹霍尔举办了衰老研究俱乐部的第一次会议。衰老研究俱乐部成为了后来的美国老年学学会（The Gerontological Society of America, GSA）。1946 年，该专业组织出版了第一本专注于衰老研究的学术期刊——*Journal of Gerontology*。大约在同一时期，医生也意识到，日益增加的寿命带来了更多的衰老相关疾病，于是在 1942 年，成立了美国老年医学会（American Geriatrics Society, AGS）（geriatrics，即**老年医学**，是处理老年及老年人相关问题和疾病的医学分支）。这两个专业学会的建立标志着有组织的衰老研究的开端。

美国老年学学会和美国老年医学会促使人们意识到，想要解决衰老相关的生物学和医学问题，需要一个高度集中的、有组织的研究计划。如果没有这样的计划，美国等经济发达国家将在数十年内面临健康危机。为此，美国国立卫生研究院（National Institutes of Health, NIH），即美国医学和生物学研究经费的主要来源，在 1957 年建立了衰老研究中心。接下来的十几年中，研究计划大幅增长。NIH 在 1974 年成立了国立老年医学研究中心（the National Institute on Aging, NIA），作为其独立的经费授予分支。如今，NIA 的年度预算刚刚超过 11 亿美金，用于资助生物学、医学和行为科学的研究。

衰老研究着眼于人的整体健康

衰老研究中心和之后的 NIA 最初的研究计划主要侧重于为改善不断增加的老龄人口健康而进行的生物学和生物医学研究。很快，显而易见的是，研究的进展跟不上老龄人口增加的速度，许多人遭受衰老相关功能障碍之苦而得不到治疗。生活质量，而非生活时间，已成为老年人群重要的健康问题。对此，NIA 开始了在心理学、社会学、护理、临终关怀等领域的研究计划，核心是对老年人的集中护理和提高整体健康。

在老年学和老年医学的总体研究议程中纳入行为科学和姑息护理，表明了衰老研究相对于其他健康相关研究的独特性。也就是说，因为我们无法抗拒生老病死，所以与其他有组织的研究领域相比，老年学和老年医学的研究更需要采取一种整体方法。致力于改善健康、延长生命的生物老年学研究必须服从一个现实：无论针对某个衰老相关功能障碍的疗法如何成功，衰老都会发生，而死亡也将终结个体的生命。因此，生物老年学家不但需要专长于其特定领域，而且必须积极探讨改善老年人健康所带来的心理、社会和经济影响。

非人类物种的生物衰老与人类的衰老有很多共同特点

直至最近，人们的注意力才刚刚从人类转向了其他生物体中的生物学衰老。最主要的原因是，大多数科学家公认，由于被捕食，很少的野生动物能够活到高龄。如今，科学家们意识到，自然界提供了很多在野生环境中衰老的例子。此外，所有的**真核生物**（eukaryote，即遗传物质位于细胞核内的有机体），从最简单的单细胞酵母，到最复杂的人类，在衰老过程的某些方面都有共同点。目前，在一种线虫——秀丽隐杆线虫（*C. elegans*）中有关衰老过程和长寿的发现可以直接应用在小鼠或其他复杂生命形式的研究中。本章稍后将讨论野生环境中的衰老如何为人类衰老提供线索。

衰老研究是一个复杂的过程

迄今，有组织的衰老研究只有短短 50 ～ 60 年，这在生物学研究的历史上非常短暂。尽管生物老年学家已经对人类衰老和长寿的原因有了大量的了解，但他们也发现，衰老研究十分复杂，而且往往受到难以控制因素的影响。例如，衰老的结果很大程度上是由我们一生中与环境之间的相互作用造成的，而没有两个人与环境的相互作用是相同的。正因为如此，在下一章中会讲到，衰老速率是高度个性化的，不能由比较不同群体平均数据的研究来确定。尽管可以通过使用动物作为人类衰老模型来控制环境因素，衰老速率在一个物种内的变化依然存在。个体之间特定基因组的差异会导致衰老速率的显著差异，而研究人员发现，即使使用复杂的基因工程技术制造遗传上完全相同的动物，也很难控制这些差异。

物种之间衰老速率的差异也给衰老和长寿研究带来了挑战，并给精确定义衰老带来了阻碍。例如，生活在经济发达国家的人们平均预期寿命为 70 ～ 80 岁，有些人甚至能活到 120 岁（图 1.2A）。一种蜉蝣（*Dolania americana*）的雌虫在由若虫变成成虫之后的 5 min 之内产卵并死亡（在它没有先被鳟鱼吃掉的情况下）（图 1.2B）。植物王国中衰老多样性的例子同样引人注目，普通甜玉米（*Zea saccharata*）在 4 个月之内发芽、成熟并死亡（图 1.2C），而你若前往美国加州东部的怀特山脉，就能够摸到一株树龄超过 5000 年的狐尾松（*Pinus aristata*）（图 1.2D）。

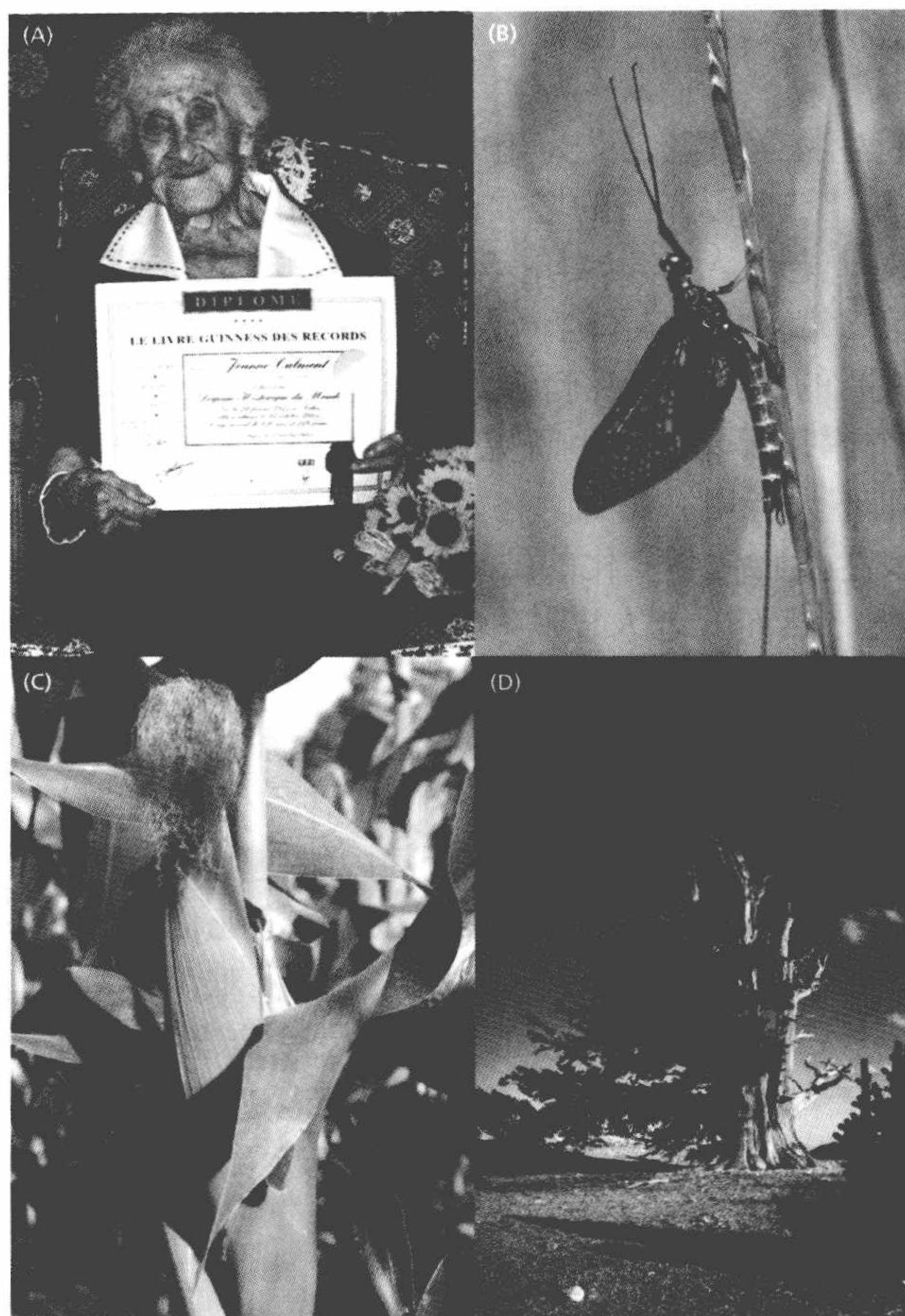


图 1.2　动物和植物寿命多样性的例子。（A）Jeanne Calment，有记载的年龄最大的人，于 1997 年 8 月 4 日在 122 岁时逝世。（B）蜉蝣类的一些物种在由若虫变成成虫后的 5 min 之内死亡。（C）甜玉米的生命周期只有 4 个月。(D)狐尾松可以存活超过 5000 年。(承蒙 G. Gobet/AFP/Getty Images 提供图 A，Thinkstock 提供图 B ～ D)

生物学衰老的定义

“生物学衰老”如何定义？事实证明，这个定义很难给出，因为直到最近，衰老的原因仍是未知的，或者至少是有争议的，这导致多年来有数百个定义被提出。我们现在知道了衰老的原因，能够为生物学衰老构建一个更确切的定义。尽管如此，生物老年学是一个多元化的领域，其研究人员来自许多不同的学科，而本书所使用的定义是为生物学家准备的，可能与广义的生物老年学领域中的其他专业不相关（尽管衰老的过程是相同的）。对专门处理人类衰老的领域而言，可能尤其如此。

本节中，我们首先追溯衰老定义的历史和发展，并思考这些定义为何一直与生物老年学中的特定领域相关。在本节的最后，我们提出一个衰老的定义，这个定义将作为贯穿本书的指导。

生物学衰老的最初定义基于死亡率

许多生物学家将生物学衰老定义为死亡风险的增加。例如，“生物学衰老以死亡率的增加为特征”，以及“随实际年龄的增加，或生命周期的推移，活力丧失、更易死亡”。基于死亡率的定义对于老年人口学（研究种群大小和死亡率特征的统计科学）领域的研究特别有用。在第 7 章对生物人口学（人口学的分支，将进化论与经典人口学相结合，研究人群的衰老模式）的探讨中，我们将详细讨论用死亡率描述衰老的实用性。

而对于那些在个体，而非人群中研究衰老与生物学事件的关联的研究人员来说，基于死亡率的定义则不太有用。例如，在人类中，80 岁老人的粗糙皮肤和灰白头发可以看成是相应组织发生生物化学变化的结果，使得其功能弱于 10 岁儿童。这些都是生物学衰老的明显标志。然而，老人皮肤和毛发的变化不太可能显著增加死亡的风险，也就是说，不能将这些器官的衰老与死亡画上等号。同样，苹果树上的果实发育、成熟并死亡，这些过程并不显著影响整棵树的死亡风险。此外，使用死亡衡量衰老也不能够将长寿和衰老区分开。正如第 3 章中提到的，“长寿”是指观察者建立的坐标上单独的一个时间点，而“衰老”则反映了一段时间内的变化。

对于有些物种而言，死亡等同于衰老，因此基于死亡率的定义是适当的。之前介绍过的蜉蝣在发育到成虫之后迅速死亡，以至于很难测定衰老速率。太平洋红鲑鱼（*Oncorhynchus nerka*）是另外一个很好的“死亡 = 衰老”的例子。这种鲑鱼生命中 99% 的时间都生活在大洋中，并不表现出明显的衰老迹象。然而，当它们回到淡水产卵后，身体状况立刻衰退，表现出观察得到的衰老迹象（图 1.3）。产卵期结束后，鲑鱼几乎立即死亡。

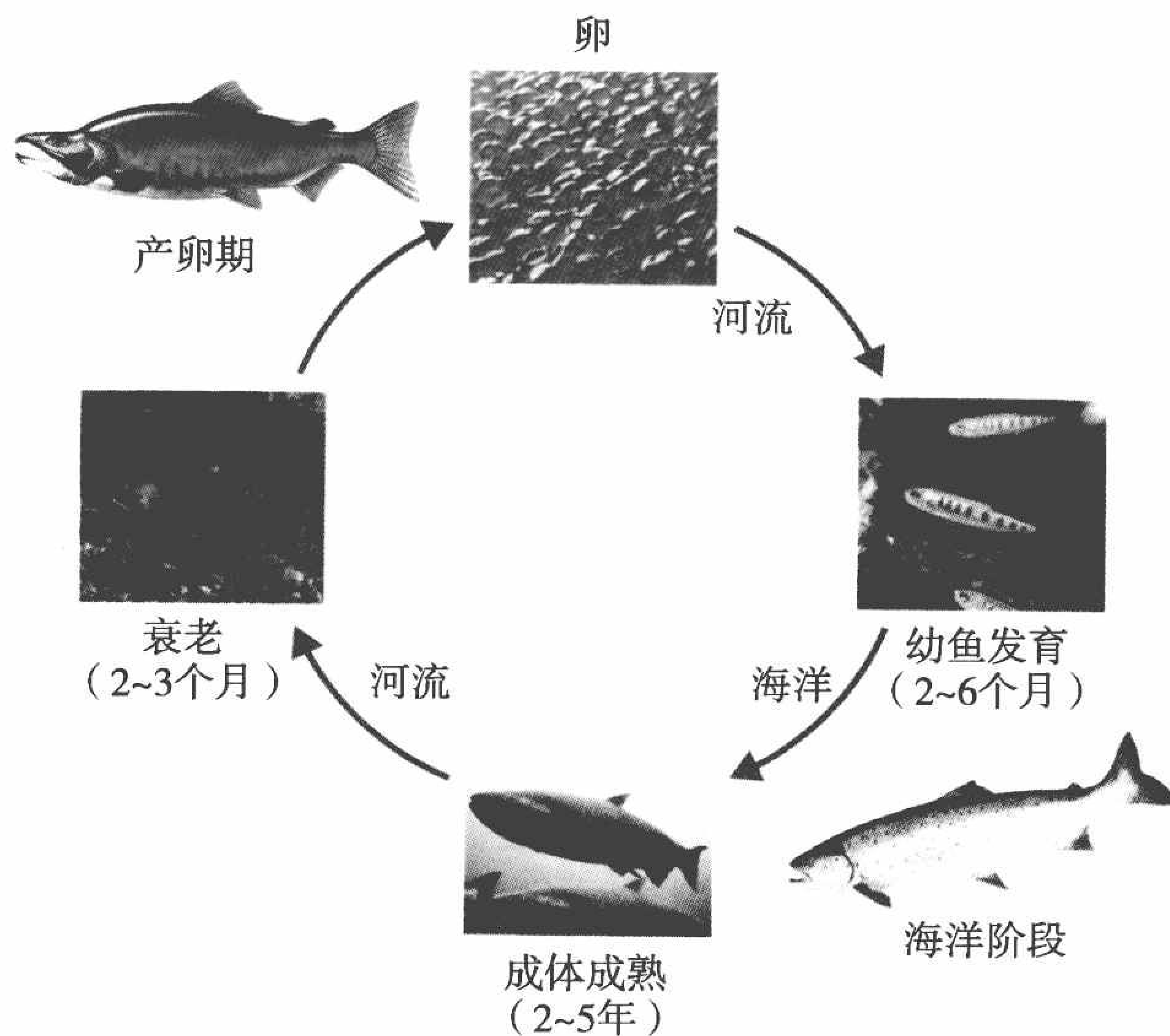


图 1.3 太平洋红鲑鱼（*Oncorhynchus nerka*）的生命周期与衰老的关系。太平洋鲑鱼的生命始于淡水溪流，长成幼鱼后，迁徙到海洋。进入海洋后，鱼儿发育至成年，但不繁殖。从鱼卵中孵出 2 ～ 5 年后，太平洋鲑鱼迁徙回到淡水溪流，在它们出生的地方产卵。此时的鱼儿急剧衰老，背部隆起，颌骨变成钩状，它们通常都会在 2 周的产卵期内死亡。（从最上图开始，按顺时针顺序，承蒙 A. Nakazawa/Getty Images, Thinkstock, Visual Photos, Thinkstock, Ocean/Corbis, Ocean/Corbis 提供图片）

对于其他形式的生命而言，死亡并不等同于生物学衰老。

基于功能的定义有助于描述特定时期的生物学衰老

将衰老速率与特定生物学时间联系起来的科学家发现，基于功能的定义比基于死亡率的定义更为实用。这类定义描述生物体的运行状况。例如，两个被广泛接受的定义为：①“（衰老是）成熟后随时间的退行性变化，使得机体应对挑战越来越脆弱，降低生存能力”（Masoro, 1995）；②“老化（衰老）主要用来描述严重影响机体活力和功能的年龄相关变化，而最重要的是，死亡率作为时间的函数而增加。衰老（senility）代表老化的最终阶段，死亡风险接近 100%”（Finch, 1990）。

这些定义的优势在于确认了高龄相关的过程：“应对挑战越来越脆弱”和“严重影响……活力和功能的……变化”都能随时间的推移跟踪测量。例如，肌肉功能可以很简单地通过测量特定肌肉群能够移动或举起的重量来评价。许多研究也确实表明，机体成熟之后，肌肉力量及许多其他生理功能都有所下降。这些定义也明确提出了一个“观察、寻找”衰老的特定时间段——**后成熟期**（postmaturation），即生物体达到充分生长之后的阶段。

然而上文的这两个定义都有各自的局限性。两个定义都是基于机体层面的讨论，也就是说，它们都在探讨生物体整体的衰老，而非组织结构的更低等级，如细胞功能。此外，两个定义都没有提出生长发育过程中发生的、可能对后成熟期有直接影响的事件。另外，基于功能的定义让人难以确定“衰老”在何时开始。有可能在其他功能尚处于发育阶段时，一些生理功能就开始下降。例如，人类胸腺在 14 岁左右开始萎缩，而那时的骨骼可能正在以最大速度生长。

本书中衰老的定义

在完善衰老定义的过程中，考虑到的几个因素将作为指导思想贯穿本书。其中最主要的一点是，现在我们知道了细胞衰老的原因。细胞衰老反映了生物体与环境相互作用产生的受损伤蛋白质的**随机性**（stochastic，一种无法精确预测，但具有概率分布的过程或可以进行统计学分析的模式）积累。这意味着在我们的细胞中会积累状态不佳或无法发挥功能的蛋白质。衰老的随机性也意味着衰老没有发生进化，因此不存在调控衰老的基因。损伤随机积累的机制及衰老无法进化的原因将在第 3 章至第 5 章中详细讨论。

本书后文中也将详细讲解其他三个对于定义衰老很重要的因素：①生物学衰老发生在生物组织结构的各个级别，可能无法直接适用于整个机体；②在生物学发育的早期，导致老年时生化和生理学衰退的因素就开始产生影响；③长寿与衰老是相关但不同的进程。基于这些考虑，本书对生物学衰老的定义如下：

衰老是由时间推移，以及与环境相互作用而引起的分子、细胞和机体结构与功能的随机改变。衰老增加死亡的可能性。

分子结构与功能关系的随机改变是本定义的基础。你将从本书中学到，随机发生的分子结构与功能的改变是环境条件的结果，这些改变显著影响着衰老的过程。

我们的定义只是提出衰老随时间而发生，并不包含一个衰老开始的特定时间点。原因在于，越来越多的重要证据表明，个体衰老速率的轨迹可能受到早在胎儿发育阶段的环境因素的影响。

发育、成熟、衰老用于描述衰老相关事件的不同阶段

本书对衰老的定义并没有给出一个衰老最有可能发生的特定时间段。该定义意味着生物学衰老是一个从出生开始、到死亡为止的连续过程。尽管这种描述具有理论价值，在实践中，则给对纵贯一生的变化的比较带来困难。因此，我们需要在整个生命中确立特定事件相关的时间点，以描述生物学衰老的不同阶段。本书中，从发育、成熟、衰老三个方面讨论生物学衰老。

在“**发育**”的生命阶段发生的功能性变化通常是积极的。这一阶段发生的事件包括从幼虫到蛹的转变、性别特征的表达，以及从 mRNA 转录到四级结构的蛋白质合成进程。发育阶段在机体达到最大生长时结束，很多生物此时的机体最适于繁殖。就生物活性分子、细胞和器官而言，发育在它们达到最佳功能时结束。“**成熟**”是功能保持在最佳状态或缓慢下降的阶段。当机体或分子**抵抗熵**（entropy，宇宙中物质和能量向一个惰性均一的最终状态的降解）增加的能力开始下降时，成熟阶段结束。第 4 章将详细讨论抵抗熵变这种衰老的因素。**衰老**，或后繁殖期衰老过程，通常表现为活力和功能的下降。死亡是衰老的结束。

如图 1.4 所示，生命各阶段的持续时间以及占寿命的百分比在不同物种之间有很大差异。例如，图 1.4A 为人类的生命阶段曲线，说明人类生命的大部分时间处于发育和成熟期。一般而言，符合这一衰老模式的动植物会生长到固定的大小，且能够**反复生殖**（iteroparous，即生物体在一生中能够繁殖不止一次）。这类生物的另一个特征是它们在繁殖结束后会存活很长时间。这些生物往往逐渐衰老。

图 1.4B 所示的十七年蝉（*Magicicada septendecim*）以幼虫的形态居于地下 16.5 年，是具有长时间发育期的生物的例子。发育期之后是很短的成熟阶段，此时，动物将全部能量集中在繁殖上。成熟阶段之后随即发生迅速的衰老。具有这种生命阶段曲线的动植物的生命中没有成熟之后的后繁殖期，且通常在一个季节内完成繁殖。

图 1.4C 所示的人红细胞生命阶段曲线的形状表现了有机分子衰老的特征。短又快的发育阶段相当于分子、蛋白质的合成或细胞的形成，能够以“秒”或“天”测量。成熟代表蛋白质能够完全发挥作用，在本图的情况下，即为血红蛋白运送氧气和二氧化碳的能力。**分解代谢**（catabolism，将复杂物质降解为简单化合物的代谢）意味着衰老。

最后，图 1.4D 为白鲟（*Acipenser transmontanus*）的生命阶段曲线，表明了不发生明显衰老的生物的一般模式。在上述四种模式中，这种生命阶段模式最难描述，部分原因在于缺乏这些生物寿命的准确数据。尽管如此，这些生物有一些似乎能够逃避衰老的共同特征，如持续生长、将繁殖延迟到发育阶段的后期，以及反复生殖。

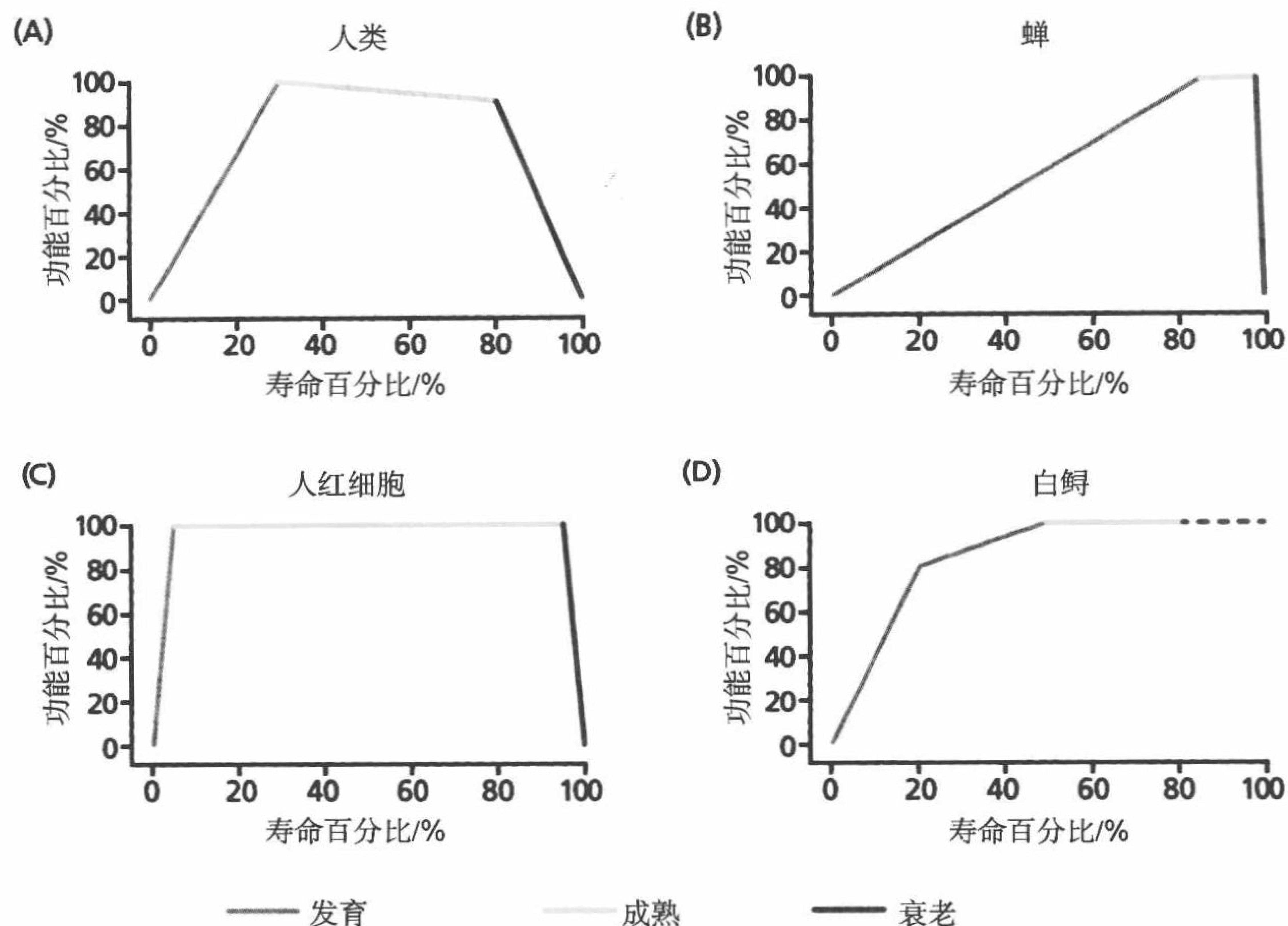


图 1.4 不同类型生物的生命阶段曲线，描绘了生物学衰老的三个阶段。发育、成熟、衰老阶段分别用绿色、黄色、红色线表示。（A）人类曲线代表了发育和成熟期占据生命大部分时间的生物。（B）十七年蝉（*Magicicada septendecim*）的曲线代表发育期较长的生物。（C）人红细胞曲线表现了有机分子的衰老。（D）白鲟（*Acipenser transmontanus*）曲线代表似乎不发生衰老的生物体的生命阶段。

生物学衰老不同于老年病

你可能已经注意到，对生物学衰老的描述并未提及任何老年病。这是因为在我们看来，使用老年病作为研究生物学衰老根本机制的模型对于理解生物学衰老的过程没有帮助，正如分析水痘的研究结果并不能增进我们对发育生物学的理解。疾病是一个损害动植物正常功能的过程，而在第 4 章中，你将了解到生物学衰老中的功能改变和体力衰退是由于抵抗熵变能力的丧失，是由生物体与环境长期的相互作用引起的。也就是说，生物学衰老的过程遵循物理学和生物学的一般规律。

衰老相关疾病对于老龄个体的重要性不言而喻，尤其考虑到经济发达国家 70 岁以上人口数量急剧上升。为此，本书第 9 章将专门讨论衰老相关疾病这一话题。即便如此，认识到衰老与疾病之间的区别非常重要。生物老年学先驱 Leonard Hayflick 很好地总结了这些区别——衰老并不是一种疾病，因为衰老相关变化与任何疾病带来的变化都不同，并具有如下特点：

- 发生于所有在成年期达到固定体型的动物中；
- 几乎跨越所有种间屏障；
- 只发生于性成熟之后；
- 发生于被人类移出野生环境并保护起来的动物中，即使在成千上万年里，人们一直不知道这些物种会衰老；
- 使所有发生衰老的动物对死亡的脆弱性增加；

• 发生在有生命和无生命的对象中。

在本书中，你将了解更多关于这些衰老相关变化的细节。

生物老年学家如何研究衰老：使用实验室生物研究人类衰老

鉴于伦理和现实的考虑，能够在人类身上进行的研究类型很有限。因此，生物老年学家使用多种生物，包括单细胞生物、昆虫等无脊椎动物、一系列哺乳动物、鱼类、鸟类、非人类灵长动物，以及人类的一些遗传性疾病，来研究人类衰老的基本性质。本节对作为研究人类衰老和寿命机制的实验室模型的**真核**（eukaryotic）细胞和生物（即细胞核有膜结构封闭的细胞和生物体）进行概述，而**原核生物**（prokaryote，没有细胞核的单细胞生物）尚未在衰老研究中有一席之地。在接下来的一节“生物老年学家如何研究衰老:比较生物老年学”中，我们探索使用野生动物作为衰老和寿命研究的模型。

由于所有真核生物之间都有亲缘关系（信息栏 1.1），因此不管使用何种生物的研究都与人类衰老相关。**系统发育学**（phylogenetics）基于基因的相似性描述生物体之间的相关性。

本节中的讨论是对生物老年学实验中使用的一些物种的简要介绍。后面的章节将更加详细地探讨这些模型系统的具体使用。植物的生物老年学将在第 6 章中详细介绍，本节不做讨论。很重要的一点是，没有任何一种动物或植物模型能够作为研究生物学衰老的“完美”系统。对实验生物的选择取决于所提出的问题、该生物的衰老速度和寿命、生殖类型和成功率，以及饲养和照顾动物的成本等。

信息栏 1.1　生命进化树

20 世纪以前的数百年中，对生物体多样性以及它们之间关系的分类都受到哲学和神学教义的极大影响。分类学的创始人 John Ray（约翰•雷，1627—1705）和 Carolus (Carl) Linnaeus（卡尔•林奈，1707—1778）对生物的分类反映了造物的神圣秩序，而“秩序”是其分类的关键词。此后的近 200 年里，林奈的分类系统仅使用**形态学**（morphology，生物体的形态结构）表明物种向更高的复杂程度进化：细菌是最简单、最早的生命形式，而人类最为复杂，也进化得最晚（图 1.5）。

在重新发现并完全理解孟德尔的遗传学原理之后，生物学家开始质疑进化是否真正反映生命复杂程度从低到高的有序进程。所有生物拥有相同的 DNA 结构，而且“低等”生命形式与“高等”生物有许多相同的基因，这些发现使得开发另一种分类方式十分迫切和必要。这些发现也坚实而确凿地表明，所有生物都来自一个（或者至多几个）共同的祖先。此外，进化论者还发现，形态上的复杂性不能很好地描述一个物种的演化历史。物种只是进化到在环境中生存所需的复杂程度。因此，复杂程度并非进化的目的，而是与物种在其环境中生存能力的关系更为密切。

20 世纪中晚期生物科学的发展催生了一种基于系统发育而非形态学的分类系统。**系统发育**（phylogeny）是指一个物种或一群生物体的发展中涉及事件的进化序列。现代系统发育学结合一系列因素和技术，建立物种之间的进化关系。所用的方法包括通过形态学特征、DNA 测序、生态学数据及数学算法来预测可能的基因关系。系统发育学并不认为一个物种比另一个更为高等，而只是简单地认为，一个物种之所以从上一个群体进化而来，是因为它们在遗传上更为适应周围的环境。



	人类	黑猩猩	家猫
域	真核生物	真核生物	真核生物
界	动物界	动物界	动物界
门	脊索动物门	脊索动物门	脊索动物门
纲	哺乳纲	哺乳纲	哺乳纲
目	灵长目	灵长目	食肉目
科	人科	猩猩科	猫科
属	*人属*	*黑猩猩属*	*猫属*
种	*人种*	*黑猩猩种*	*猫种*

图 1.5　林奈分类系统。卡尔·林奈的分类系统是一系列分层次排列的类别，基于生物体与其他生命形式的相似性。尽管形态学分类逐渐被系统发育系统取代，林奈制定的分类名称仍然被广泛使用。

进化树（phylogenetic tree）是表示各物种之间进化关系的分支图（图 1.6），能够形象地描绘系统发育关系。树的分支定义了单系类群中祖先和后代的关系。**单系类群**（monophyletic group）包括从一个共同祖先进化而来的全部后代。树的节点代表由单一分支连接的分类单位，如一个生物体、物种或种群。进化树的拓扑结构或分支模式，可以是定量或非定量的。定量进化树的分支长度与分类单位之间的进化差异成正比，而非定量进化树的分支仅作为连接。进化树也可以是有根或无根的。如图 1.6 所示，有根进化树上所有物种或群体都有一个共同的祖先。无根进化树只表明相互关系，而不提及共同祖先。

然而，系统发育学并不仅仅是一个分类系统，也是一个有用的工具。例如，分子系统发育学家通过比较基因序列，在人类和家猪之间建立了紧密的进化关系，表明了二者在生理上的密切联系。猪心在结构与功能上确实与人类心脏十分相似。利用这些信息，医学研究人员测试能否将健康的猪心脏瓣膜移植到衰竭的人类心脏上。结果表明，猪瓣膜几乎能够完美匹配人类瓣膜。如今，许多人用猪心瓣膜取代自身有缺陷的瓣膜并活得很好，这在一定程度上要归功于系统发育学。

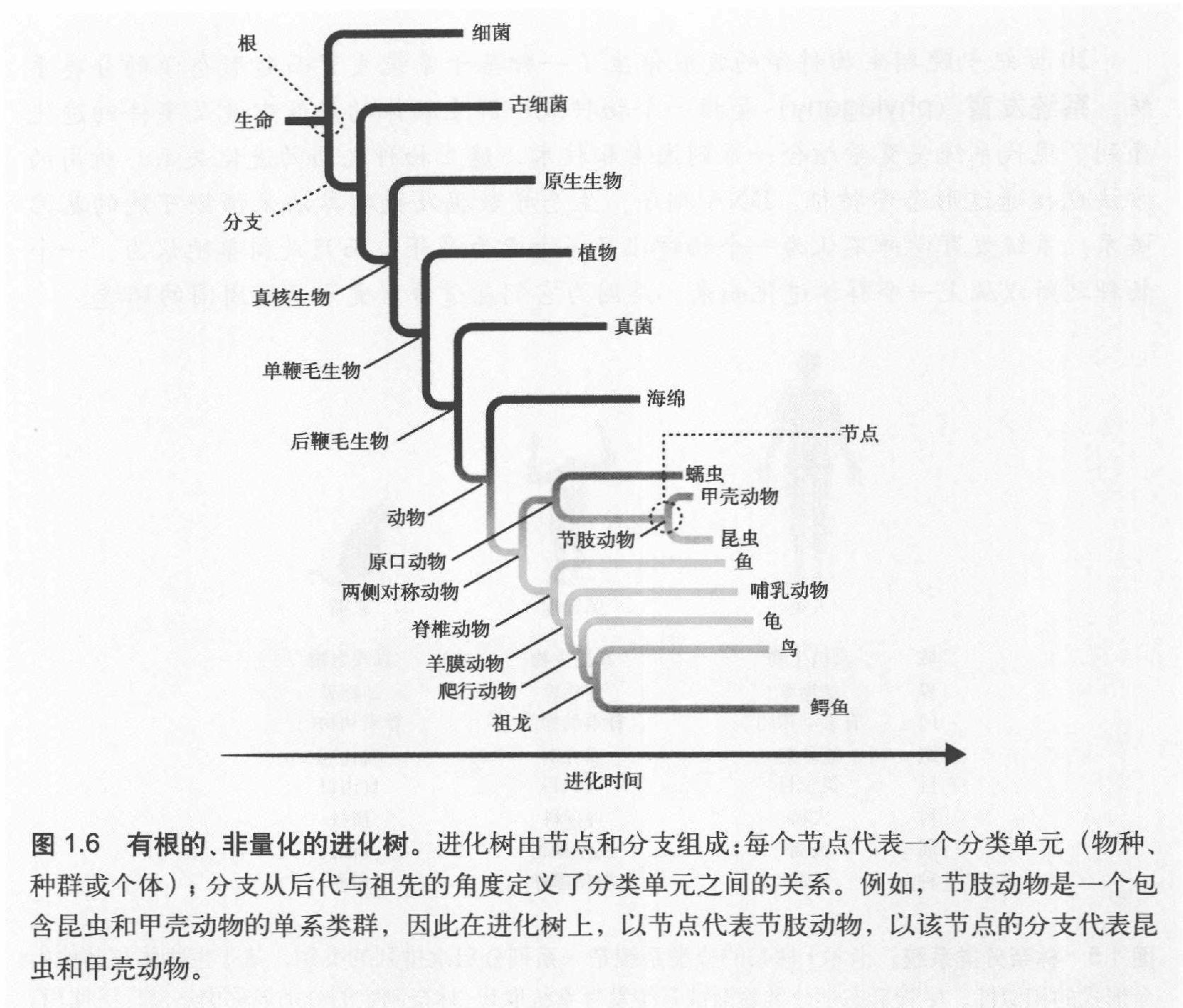


图 1.6　有根的、非量化的进化树。进化树由节点和分支组成：每个节点代表一个分类单元（物种、种群或个体）；分支从后代与祖先的角度定义了分类单元之间的关系。例如，节肢动物是一个包含昆虫和甲壳动物的单系类群，因此在进化树上，以节点代表节肢动物，以该节点的分支代表昆虫和甲壳动物。

研究分离的细胞系统以描述衰老与长寿的基本生物化学过程

人类是地球上最为复杂的生物体，有精密的神经、血管和内分泌系统，使得我们在进化上是成功的。尽管如此，这些系统的高效运转依赖于细胞内生化过程的正常运转。这就是为何细胞功能随时间的变化在根本上描述了人类如何衰老。在老年学研究中，从细胞角度研究衰老可以追溯至 1912 年，从那时起，人们开始成功地培养细胞（见第 4 章）。这些早期研究产生了生物老年学研究的 4 种细胞系统：原代细胞培养、复制细胞培养、细胞系和干细胞。

原代细胞培养是将已分化的细胞（高度特化的细胞）直接从体内取出，并保持在体外环境中（图 1.7）。生物老年学中使用的原代细胞通常为有丝分裂后的细胞，或增殖能力有限的细胞，它们的存活时间很短，一般只有几天。原代细胞培养使得研究人员能够比较特定类型已分化细胞之间的差异。例如，有技术可用于测定平滑肌细胞的收缩特性，为此，可以取出年轻和年老动物的平滑肌并培养，进而评估年龄相关的差异。

复制细胞培养是生物老年学中应用最为广泛的细胞培养系统类型。复制细胞培养是将未分化的有丝分裂细胞，如成纤维细胞，从组织中取出，使其分裂并达到汇合（培

养皿的最大容量)。接着将细胞传代至新的培养瓶中，使其再次生长。这一过程称为**群体倍增**。哺乳动物细胞在死亡之前的倍增次数为 30 ~ 50 次。通过对不同时间的培养细胞进行取样分析，生物老年学家能够比较年轻和衰老细胞的胞内因素。由于有丝分裂细胞在体外的分裂寿命有限，这些系统通常用来评估导致细胞衰老和死亡的因素。

细胞系是不具有有限寿命的有丝分裂细胞。这些细胞群体或者来自癌性肿瘤，或者来自内部生化发生改变而永生化的正常细胞。尽管细胞系是一般细胞生物学研究的基础，其在生物老年学中并没有广泛地使用，很可能是由于这些细胞不发生衰老，无法表现出正常细胞中观察到的衰老相关的功能丧失。然而，一些研究人员用细胞系研究衰老和癌症共有的通路。

干细胞是具有无限自我更新能力的未分化细胞，能够分裂产生一个已分化细胞。干细胞以胚胎干细胞和成体干细胞两种形式存在。胚胎干细胞具有**全能性**（totipotent，生成整个机体的能力）或**多能性**（或**亚全能性**，pluripotent，从三种胚层——内胚层、外胚层和中胚层——产生细胞和组织的能力）(图 1.8)。成体干细胞具有**多能性**（或**专能性**，multipotent)，能够形成组成该类型组织的细胞：肝干细胞产生肝细胞；肌肉干细胞产生肌细胞；等等。干细胞因为其恢复或替换衰老组织的能力而具有生物老年学研究价值。例如，在老年患者化疗之后，将造血干细胞移植到其骨髓中，产生新的血细胞，通过加速再生过程以降低感染的风险。

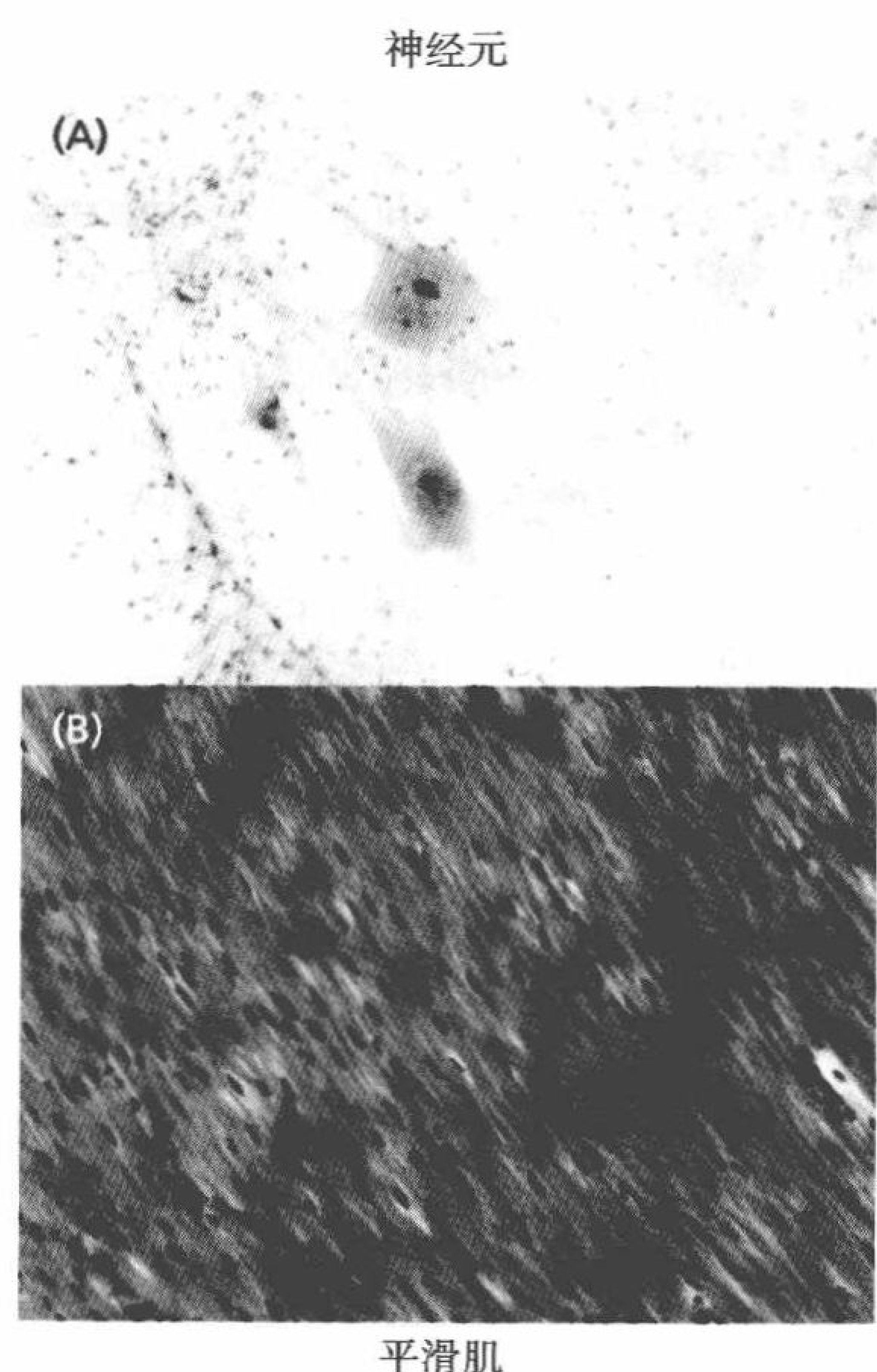


图 1.7 原代细胞培养。(A) 人类神经元。(B) 平滑肌细胞。(承蒙 Thinkstock 提供图 A，S. Gschmeissner/Getty Images 提供图 B)

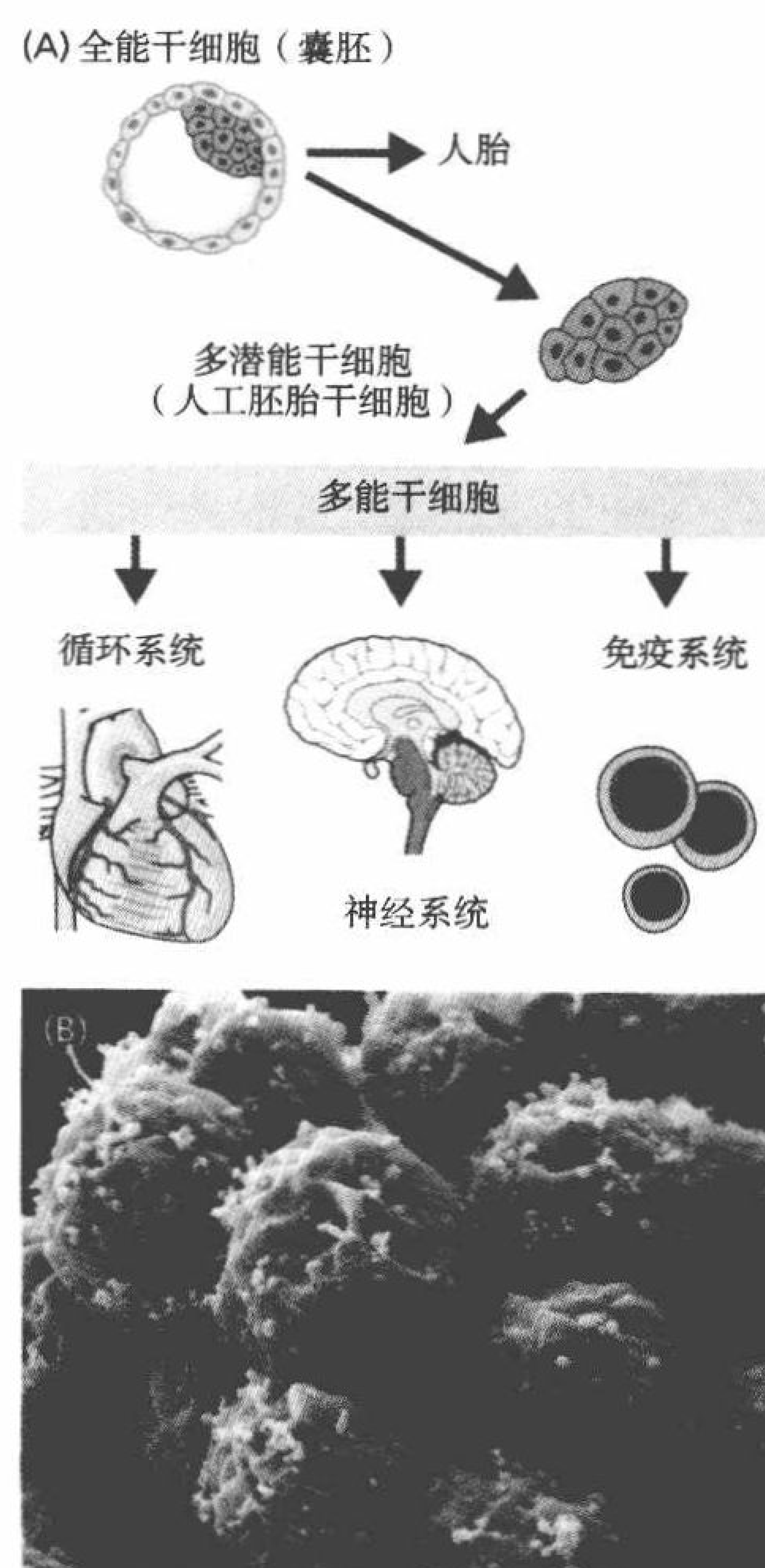


图 1.8 胚胎干细胞能够产生身体中不同的细胞类型。(A) 胚胎干细胞（ES 细胞）取自囊泡的内细胞团，能够被刺激分化形成特定的细胞类型。(B) 一个培养中的胚胎干细胞集落。由于胚胎干细胞无限的自我更新能力，有提议将其用于因衰老或衰老相关疾病受损的组织和器官的再生。(承蒙 S. Gschmeissner/Science Photo Library/Getty 提供图 B)

真菌是研究影响衰老与寿命的环境因素的良好模型

酵母或菌丝形式的真菌没有复杂的血管、神经或内分泌系统，使得它们很难进行细胞间信号转导（细胞与细胞之间的通讯通过细胞壁的间隙或孔洞而发生）。它们必须依靠细胞与环境直接接触以感知周围的世界。这一特性使真菌成为研究影响衰老的环境因素的良好对象。此外，在真菌中研究衰老有一些实际好处：第一，真菌几乎生存在地球上的任何环境（图 1.9），研究人员可以针对所推测的影响衰老的环境条件，选择相应的真菌物种；第二，真菌的核和线粒体基因组序列紧凑，有较高的编码 - 调控序列比，相对容易测序，正如第 5 章将提到的，高编码 - 调控序列使研究人员能够更精确地确定基因功能；第三，真菌的寿命范围广泛，从几天到 8000 年不等；第四，在实验室中，能够以极低的成本快速培养大量真菌个体。



图 1.9　真菌的多样性。 真菌生活在多种环境中，寿命范围广泛。(A) 芽殖酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）易于培养。(B) 奥氏蜜环菌（*Armillaria ostoyae*）可能是地球上最古老的生物。在美国俄勒冈州东北部马卢尔国家森林发现的一株奥氏蜜环菌可能已经生活了 8000 年。(C) 热带雨林中发现的杯状真菌（*Cookeina sulcipes*），以及 (D) 冻原上生长的驯鹿苔（*Rangifera*）都是在恶劣条件下生存下来的长寿真菌的例子。（承蒙 S. Gschmeissner/Science Photo Library/Corbis 提供图 A，M. Watson/moodboard/Corbis 提供图 B，M. Read/123RF 提供图 C，A. Romanov/123RF 提供图 D）

原始的无脊椎动物可能为延长细胞寿命、细胞信号转导，以及全身衰老提供线索

原始无脊椎动物是包括海绵、水母、海葵、珊瑚、蠕虫、轮虫和软体动物在内的多样化群体（图 1.10）。许多水生无脊椎动物极端长寿，最近才在衰老研究中受到显著的关注（见下一节“生物老年学家如何研究衰老：比较生物老年学”）。

蠕虫和轮虫易于在实验室中饲养，大部分寿命相对较短。与更高级的动物相比，这些生物体细胞和组织的专门化水平较为原始，它们通过细胞连接进行复杂的细胞间

通讯。这些动物具有紧凑的基因组，因此是研究细胞事件如何与整体衰老相关联的良好模型。第 5 章将详细介绍对连接环境与线虫繁殖起始的细胞信号转导途径的遗传操作如何导致调控寿命的基因的发现。此外，这些生物体的**细胞数量恒定**（eutelic），也就是说，它们达到成熟之后具有固定的细胞数目。由于它们无法更新自身的组织，这些物种可能作为生物老年学家研究随机衰老的模型。随机衰老是整体衰老的一个原则，将在第 3 章和第 4 章中讲解。

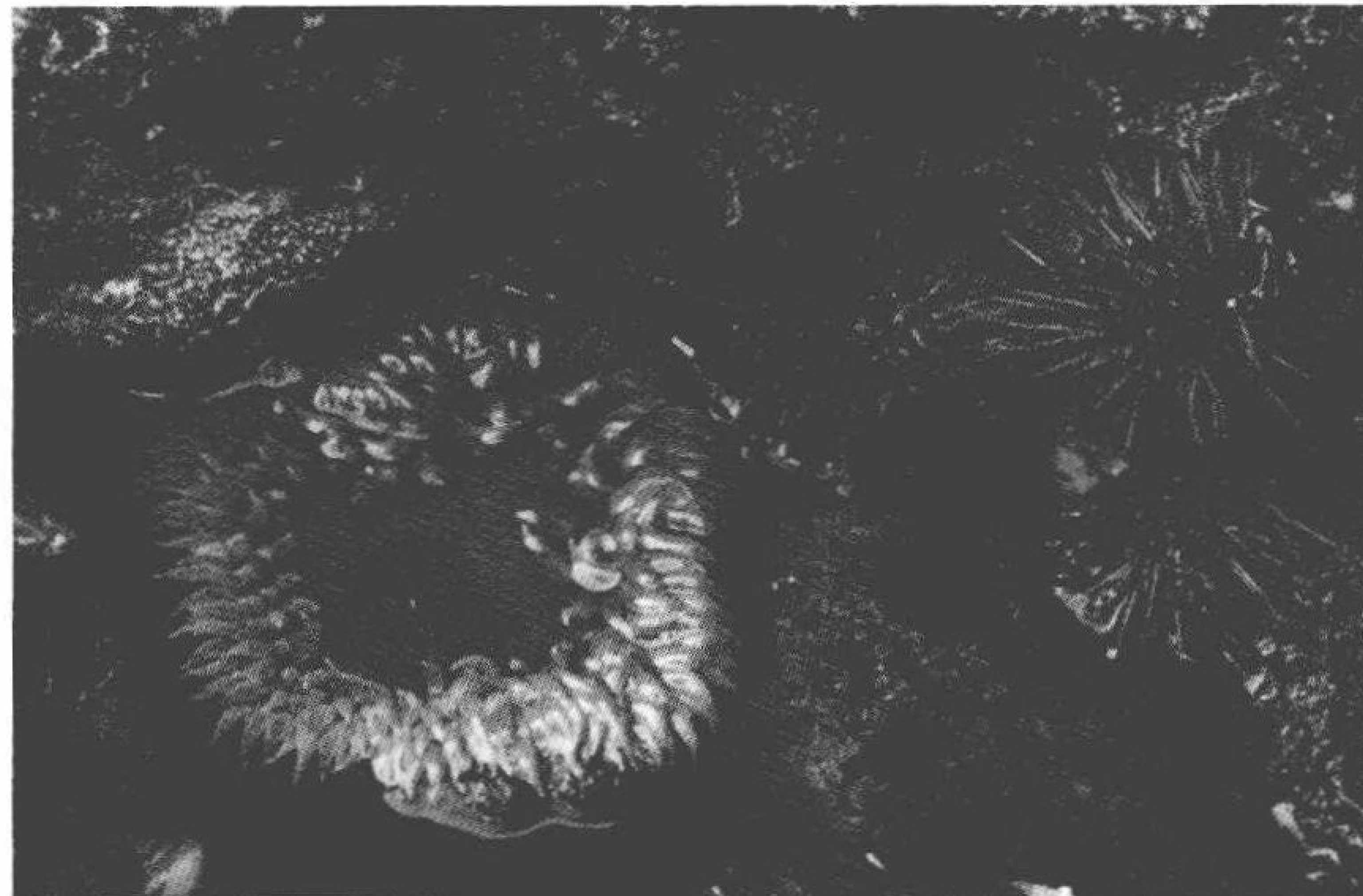


图 1.10　长寿的海葵。海葵，如本图中的巨型绿海葵（*Anthopleura sola*）被报道有极长的寿命，并能够无限生长。（图片承蒙 altrendo nature/Thinkstock 提供）

昆虫能够用于研究全身和胞内信号如何影响生活史

昆虫纲是地球上最大的动物纲，包含 300 万个已知物种，以及几倍于这个数字的未知物种。许多昆虫的寿命短且繁殖速度极快，使研究人员能够在短时间内研究并操纵几代昆虫的基因。此外，与其他更为复杂的动物相比，昆虫的**生活史**（life history，生物体一生中发生的生物学事件的总和）更易于通过操纵环境来调节。例如，能够通过改变温度、食物供应、日间光照量来改变昆虫的繁殖活性及其寿命。这种类型的调节通常与神经内分泌系统信号的变化相关。因此，研究人员使用昆虫研究全身和细胞间信号转导如何影响生物体的生活史。

尽管以昆虫作为人类衰老模型的优点显而易见，但只有少数物种被深入研究。果蝇（*Drosophila melanogaster*）广泛用于衰老研究，是首先被精确确定寿命的动物。果蝇在衰老研究中主要用于寿命的遗传学研究，将在接下来的章节中详细讨论。

小鼠和大鼠是研究营养、遗传及生理学问题的常用对象

绝大多数生物老年学研究以大鼠或小鼠作为模式生物。啮齿动物由于其生理学和细胞功能与人类的相似性，在研究中特别有用。与其他寿命相近的动物相比，大鼠和小鼠的饲养费用相对便宜。而且，与人类对象不同，啮齿动物的饮食和环境可严格控制。另外，很容易对啮齿动物进行遗传操作，从而检测基因产物和衰老相关变化。目前很

多的研究在这些动物上进行，它们的具体使用将在之后的章节中详细介绍。

非人类灵长类动物显示许多与人类相同的时间依赖性变化

非人类灵长类动物与人类在遗传学上关系最近，因此是研究人类衰老的生物学基础的终极模型。多种非人类灵长类动物，如狐猴、狨猴、猴和类人猿，已经被用来研究衰老的生物学，但大多数有良好规范的实验室研究都有恒河猴（*Macaca mulatta*）的参与。衰老恒河猴表现出的许多与时间相关的生理学衰退也在人类身上观察得到，而在其他物种中并不常见（图 1.11）。这些衰退包括视觉和听觉缺陷、运动功能下降、骨矿物质含量流失、女性真正的更年期、男性睾酮水平下降、肌肉质量减少，以及代谢功能的普遍降低等。

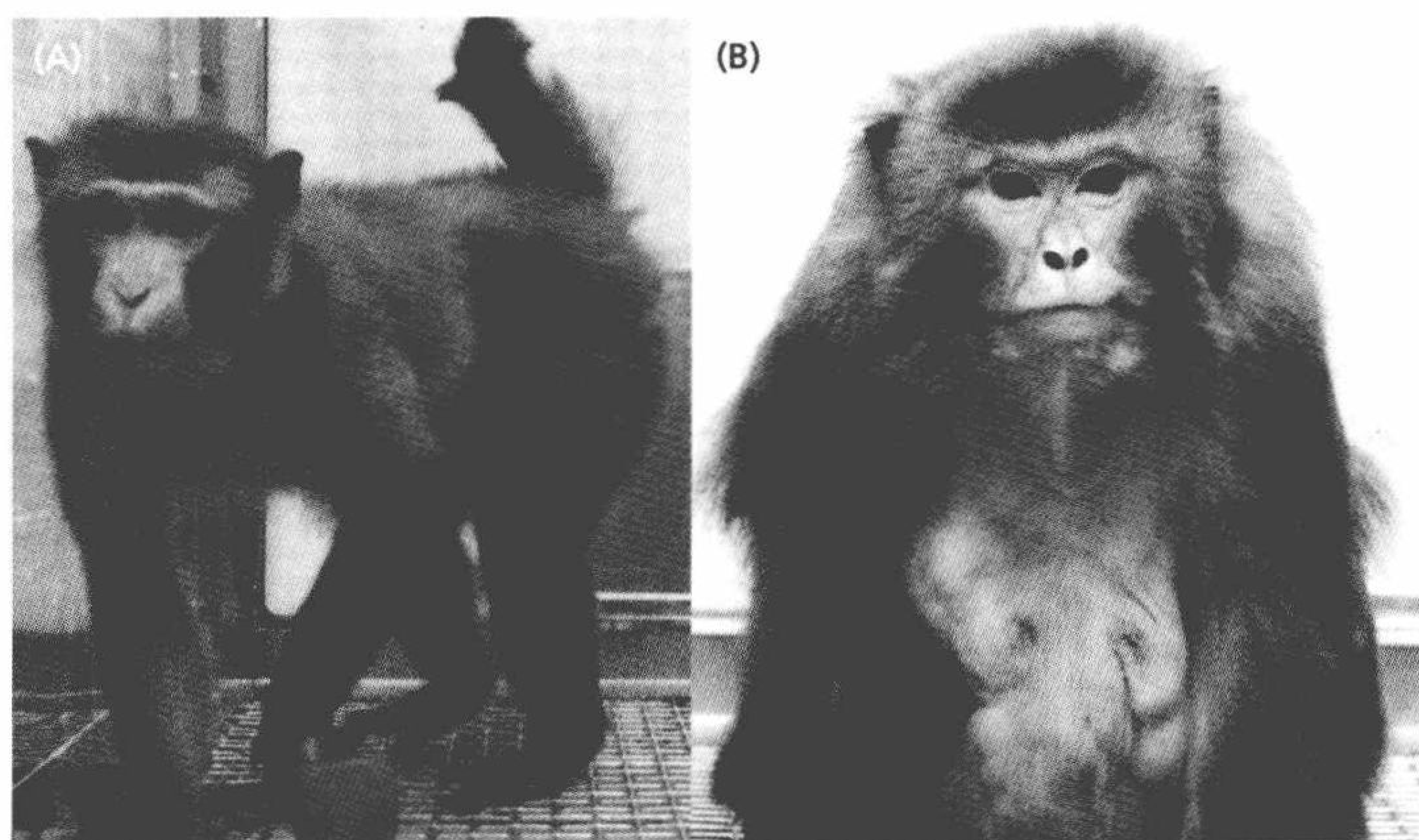


图 1.11 恒河猴。非人类灵长类动物，如恒河猴，因其与人类的遗传相似性，是非常宝贵的人类衰老模型。如此处所示，恒河猴表现出明显的衰老迹象：（A）18 个月的恒河猴；（B）25 岁的恒河猴。它们也易患许多人类中常见的衰老相关疾病和功能障碍。（承蒙 J. Lenon 提供图 A，J. Miller 提供图 B）

恒河猴也容易患上许多与增龄相关的人类疾病，如 2 型糖尿病、心血管疾病，以及阿尔茨海默病和帕金森病的伪形式。2 型糖尿病和心血管疾病的病因在恒河猴及人类中似乎是相同的。

非人类灵长类动物与人类之间在年龄相关功能丧失和疾病上的相似性为科学家提供了高度可控的种群，能够进行重复的非侵入性试验或低风险的侵入性操作，以测试药物和其他物理疗法。例如，目前许多可供人类使用的骨质疏松药物和抗骨损失的处方药物都曾经在恒河猴身上进行过试验。

然而，这些生理学上的相似性虽然使这些物种有作为衰老模型的吸引力，但同样也带来了重要的局限性。与人类遗传上的相似性使人们质疑，在如此近亲上进行侵入性实验是否有悖伦理准则。负责保证人性化对待实验动物的监管机构对此做出回应，限制了能够对非人类灵长类动物进行的实验类型。一般而言，研究手段仅限于允许在人类中使用的方法，尽管安全标准可以降低（例如，猴子的 X 射线接触限值高于人类）。

使用非人类灵长类动物作为人类衰老模型的另外一个重要局限性是花费。动物的

一生必须维持在高度控制的环境中。在有认证的动物设施中饲养的恒河猴的平均寿命约为 35 岁，最大寿命接近 45 岁。恒河猴的饲养成本因研究机构而异，但一般为每天 9 ～ 10 美元。因此，饲养恒河猴 35 年大约需要 121 000 美元。单个研究人员很难获得足够资金，在一定数量的恒河猴上完成控制良好的衰老研究。例如，NIA 目前只支持两个地方的恒河猴研究。

人类早老症能够作为正常衰老的模型

许多人认为 Werner 综合征和 Hutchinson-Gilford 早老症是与过早衰老相关的疾病（图 1.12）。**早老症（progeria）**是罕见的遗传状况，以身体发育迟缓和快速衰老为特征。Hutchinson-Gilford 早老症影响婴幼儿，而 Werner 综合征一般在十几岁或二十几岁时开始显现。尽管两种疾病都使患者发生衰老相关疾病的风险增加，Werner 综合征患者更倾向死于癌症和动脉粥样硬化，而 Hutchinson-Gilford 早老症患者更容易发生心血管和神经系统疾病。

由于 Werner 综合征患者比 Hutchinson-Gilford 早老症患者寿命更长（45 ～ 50 岁 vs. 12 ～ 15 岁），Werner 综合征被认为是更好的衰老模型。所有 Werner 综合征患者有 4 个共同特征：身材矮小、过早白发和脱发、双眼白内障，以及皮肤硬皮病样改变。许多患者还会出现扁平足、声音改变，以及性腺功能减退症。Werner 综合征患者发生 2 型糖尿病、动脉粥样硬化、冠心病、高血压和骨质疏松的风险更高。这些外观的变化和衰老相关疾病风险的增加与正常衰老的情况有明显的相似性。

Werner 综合征由 *WRN* 基因突变引起。*WRN* 基因产生的 WRN 蛋白参与 DNA 的维护和修复。WRN 蛋白也协助 DNA 的复制。WRN 蛋白功能缺失或下降模拟了第 4 章中将讨论的一些衰老理论所预测的结果。

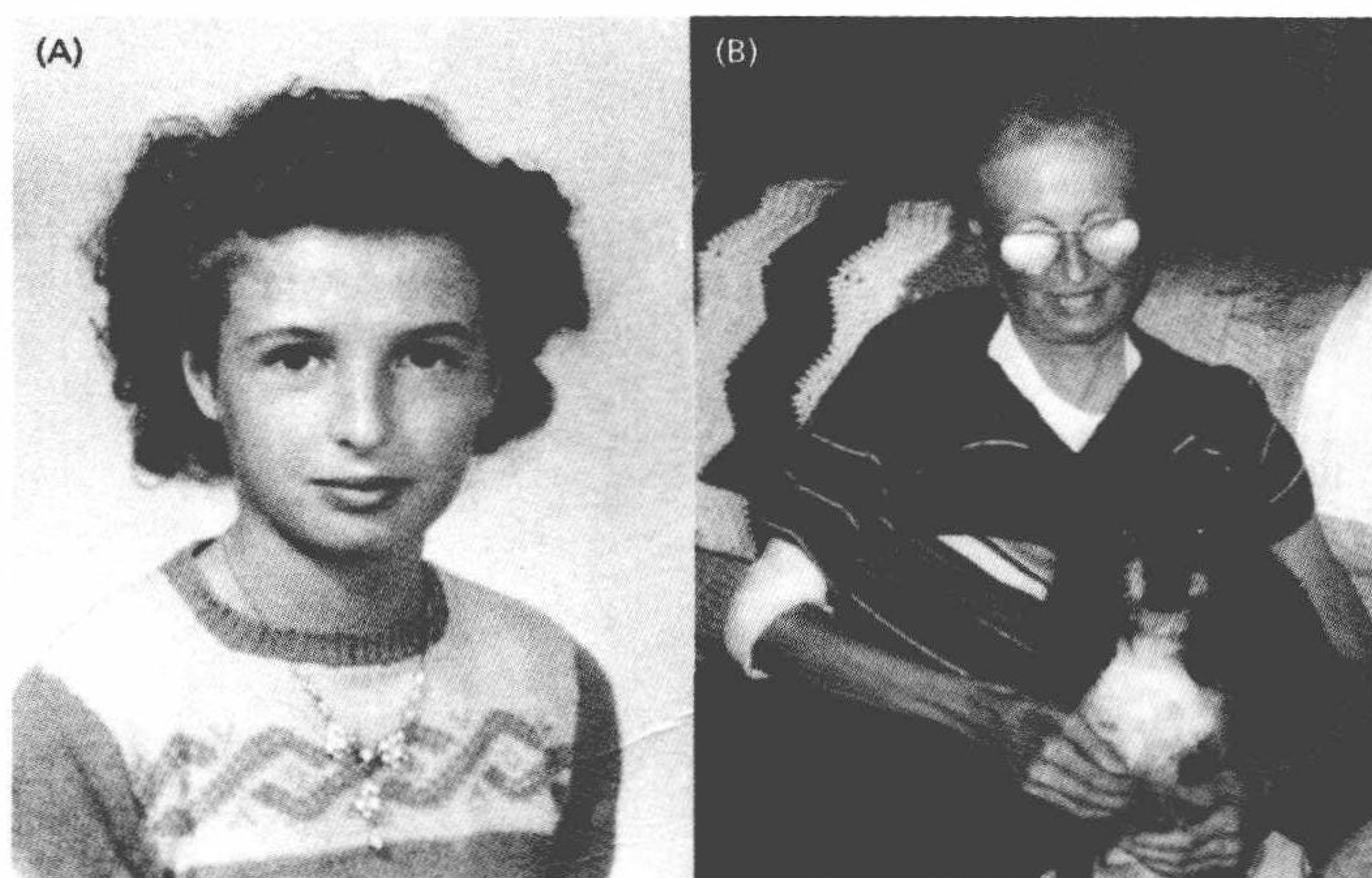


图 1.12　患有 Werner 综合征的女性。（A）13 岁；（B）56 岁。（图 A 来源：F.M. Hisama, V.A. Bohr, and J. Oshima, *Sci. Aging Knowl. Environ.* 10:18, 2006. With permission from the American Association for the Advancement of Science；承蒙 J. Oshima 提供图 B）

生物老年学家如何研究衰老：比较生物老年学

尽管对实验室物种的研究已经并将持续提供对衰老的基础生物学机制的深入了解，但这些物种的寿命太短，很难作为研究人类中观察到的特殊长寿的机制的模型。一些生物老年学家通过观察长寿的野生动物研究寿命，这一生物老年学的分支称为**比较生物老年学**。比较生物老年学确定抵抗衰老的物种，它们生活在适宜短寿的环境中，寿命却很长。这些长寿物种可以被圈养繁殖，以评估可能导致其长寿的遗传和生化机制。确定抵抗早期死亡及寿命延长的进化机制为研究人类如何向长寿进化提供了线索。

本节重点对比较生物老年学进行总体概述，介绍一些与延长野生动物寿命相关的因素。我们还将具体介绍几种长寿动物，并探讨这些动物能够在野生环境中长寿的进化适应。第 3 章至第 5 章将深入讨论导致长寿的进化、遗传和生化机制。

物种的体型与最大寿命相关

田鼠的最大寿命比兔子短得多，兔子的最大寿命比大象短得多。“大型哺乳动物比小型动物活得长”这种偶然的观察首先记载于 100 多年前的科学文献中，并在最近的研究中得到证实（图 1.13）。体型（这里指总体外形尺寸，与体重过轻或超重不相关）与长寿的关系在温血动物的各个分类下也都成立，如灵长类动物、有蹄类动物、食肉动物、啮齿动物等。有趣的是，人类是寿命最长的哺乳动物，而显然不是体型最大的，并不符合这个模式。非人类灵长类动物也不符合其他哺乳动物的体型 - 寿命曲线。灵长类动物，包括人类的体型 - 寿命关系的独特性很可能反映了包括智力在内的一些因素，这将在第 7 章中详细讨论。

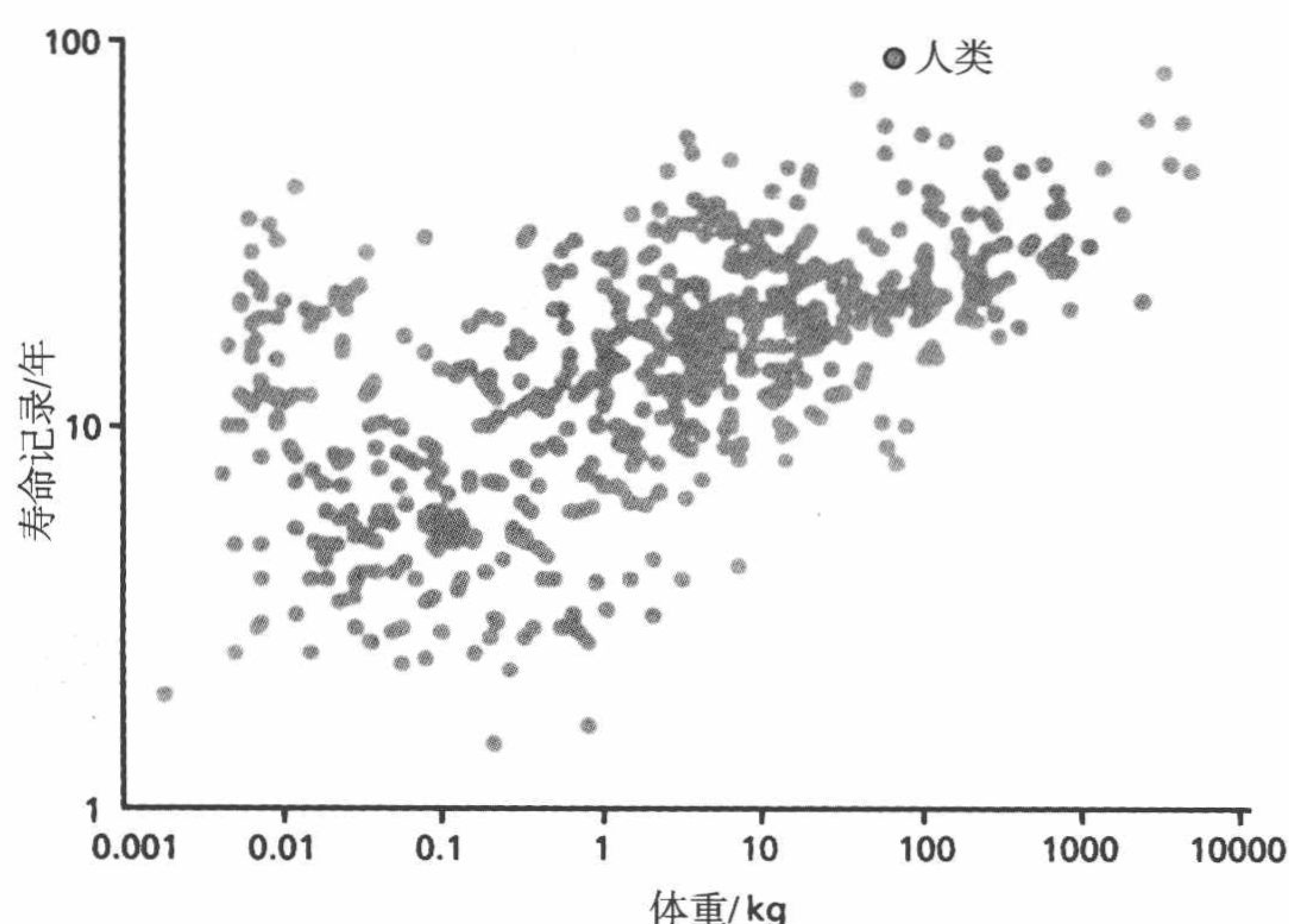


图 1.13 605 个哺乳动物物种的寿命 - 体重关系。 请注意，尽管人类的体重小于一些哺乳动物，寿命却是哺乳动物中最长的。（图片来源：S. Austad, in The Comparative Biology of Aging [N.S. Wolf, ed.], New York: Springer Science, 2006.）

人类的大型大脑及其在哺乳动物中特殊的长寿，提示许多科学家，大脑大小可能是导致体型 - 寿命关系的因素：大型动物往往有更大、更复杂的大脑。这一假设似乎是合理的，因为更大的大脑往往提供更多智力，并能够更好地调控生理功能，有助于维持**稳态**（homeostasis，维持内环境稳定的能力）。智力有助于动物逃避天敌，提高找到食物的成功率。对稳态的出色控制允许动物在较大的温度范围内生存，能够在很多不同类型的环境条件下生活。这些动物有更大的觅食范围，因而有更大的生存机会。

尽管大脑重量假说有其固有的吸引力，而且被一些研究所支持，但绝大多数研究并未发现大脑重量显著影响体型 - 寿命关系。的确，大多数哺乳动物中，肝脏、脾脏、心脏等器官的大小能够比大脑大小更好地预测寿命。由于除大脑之外的大多数内脏器官的大小在很大程度上由身体的整体尺寸所决定，内脏器官大小同体型一样能够很好地预测寿命也就不足为奇。

温血动物（也称为恒温动物或吸热动物）生理上的复杂性使得生物老年学家猜测，除了简单测量身体大小外，还有其他因素更能反映寿命和体型之间的关系。例如，20 世纪上半叶，探索体型和寿命关系的科学家通过测量单位体重的每日能耗，注意到小型哺乳动物的代谢速率显著高于大型哺乳动物。这引出了一个一般性的理论：能量消耗速率越大，寿命越短——科学上称为“生命速率理论”，更通俗的说法则是“活得快，死得早”。

尽管在非科学文献中依然流行，生命速率理论作为体型 - 寿命关系的一般解释，无法在更广泛、严谨的科学实验中立足。禽类动物的代谢速率是相似体重哺乳动物的 2 倍（图 1.14），而鸟的寿命是同体重哺乳动物的 2 ～ 3 倍。**有袋类动物**（marsupial），即无胎盘哺乳动物（如袋鼠、负鼠），与同等大小的**真哺乳亚纲动物**（eutherian），即有胎盘哺乳动物相比代谢速率更慢，但寿命更短。

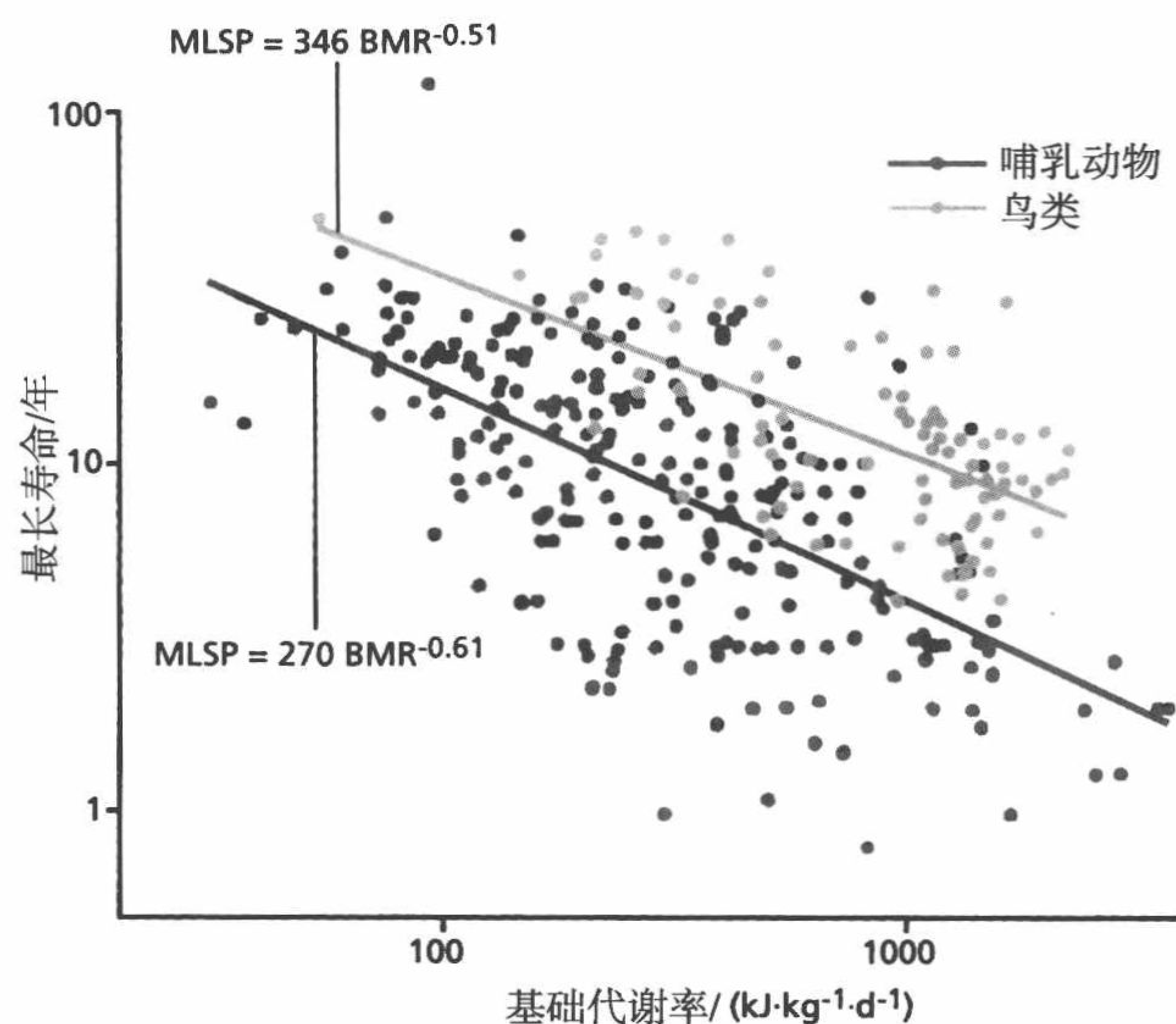


图 1.14　鸟类和哺乳动物基础代谢率（basal metabolic rate，BMR）**和最大潜在寿命**（maximum life span potential，MLSP）**的关系**。鸟类比相似体型的哺乳动物寿命更长，代谢速率更高。（图片来源：A.J. Hulbert, R. Pamplona, R. Buffenstein, and W.A. Buttemer, *Physiol. Rev.* 87:1175-1213, 2006. With permission from the American Psychological Society.）

对外在危险易受性的降低解释了寿命的延长

尽管观察和统计分析表明，野生动物的体型和长寿可能相关，温血动物中发现的很多例外足以说明这是一种偶然关系，而非因果关系。野生动物长寿的原因尽管尚未被充分了解，但极有可能反映了物种适应环境的能力。大型动物寿命较长，可能只是因为它们的体型和力量能够更好地防御天敌。大型动物的觅食区域也往往比小动物大得多，这将降低种群密度，减少对食物的竞争。在进化的过程中，对捕食者的防御及降低饥饿风险的能力将提高存活率，并导致向长寿的进化。向长寿进化的根本机制与繁殖的延迟相关，这将在第 3 章中详细讨论。

逃避捕食和在较大区域觅食的能力作为野生环境中长寿的进化机制，也体现在能够飞行的动物上。不会飞和飞行能力弱的鸟类（如鸡）的寿命显著低于飞行能力强的鸟类。飞行是一种极其有效的逃避天敌的方式，也是一种比用腿更为有效的长途跋涉方式，从而提供更大的觅食区域。同时，蝙蝠的寿命是同等大小哺乳动物中最长的。

长寿的、不会飞的哺乳动物和冷血动物都有保护自己免受捕食的能力。豪猪是继蝙蝠之后，相对于其体型第二长寿的哺乳动物，它们身上的刺极有可能是其长寿的原因。一些物种，如龟，能够活 150 年以上。

高度组织化的社会结构延长野生动物的寿命

在一定数量上更加安全是野生物种向长寿进化的另一个方面。社会性动物，如灵长类动物和群居动物，相对于同体型的寿命比非社会性动物更长。社会延长寿命的一个很好的例子是生活在赤道非洲的裸鼹鼠（图 1.15）。裸鼹鼠的体型与小鼠相当，一生都生活在地下。也就是说，裸鼹鼠从不暴露在地面世界的危险中，而且成群生活。因此，这些动物能活到 20 ～ 30 岁，是相似体型哺乳动物的 2 ～ 3 倍。



图 1.15　裸鼹鼠（*Heterocephalus glaber*）。裸鼹鼠一生都生活在地下，减少了在恶劣环境中的暴露。这可能是它们就其体型而言相对长寿的原因。（图片来自 R. Buffenstein. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 60:1369-1377, 2005. With permission from Oxford University Press.）

社会性昆虫，如白蚁、蚂蚁、黄蜂和蜜蜂，是另一群长寿动物。这些昆虫的社会层面包括基于繁殖功能的劳动分工，这种社会组织称为**完全社会性**（eusociality）。繁殖功能也决定了昆虫的寿命。例如，每个蜜蜂蜂巢只有一只具有繁殖活力的蜂王，可以活 5 ～ 7 年。蜂王与成千上万不育的、负责照顾幼虫和蛹、只能活几个月的雌性工

蜂的基因完全相同。一些雌性工蜂会转变成收集花粉、制造花蜜的采集蜂，这些雌性采集蜂的寿命不足 30 天。而雄蜂唯一的任务就是与蜂王交配，只能活一个季节周期。因此，一个蜂群中可以包含基因完全相同而具有三种不同表型和寿命的雌蜂，以及寿命直接与繁殖相关的雄蜂（图 1.16）。另外，雌蜂的等级似乎由其发育过程中的营养状况控制，营养最好的幼虫才能成为蜂王。真社会性昆虫的这种特点为生物老年学家提供了简单操纵寿命，以及评估营养和寿命之间相互作用的方法。

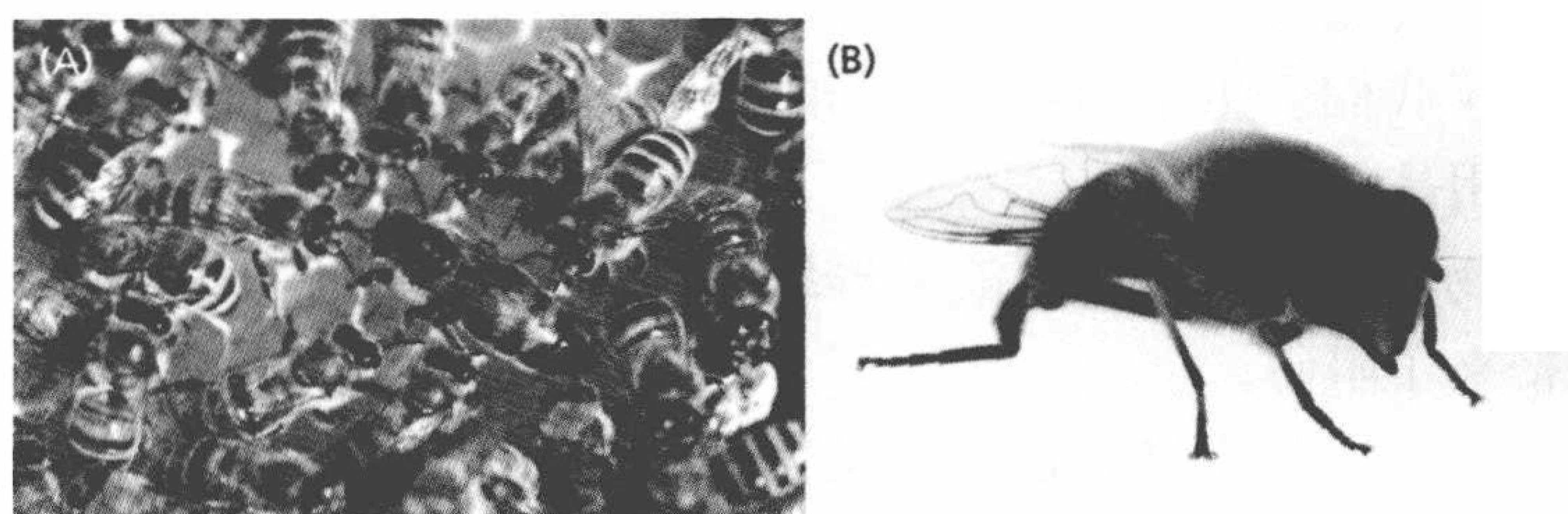


图 1.16　蜜蜂的形态。蜜蜂的形态和寿命似乎与幼虫期的营养差异相关。(A) 蜂王（中央的大蜜蜂）和工蜂(蜂王周围的小蜜蜂)。(B)雄蜂。(承蒙 angelshot/Shutterstock 提供图 A，alle/Shutterstock 提供图 B)

少数水生动物极端长寿

海绵、水母、海葵、蛤类和一些鱼类，如本章之前所述，被认为极端长寿，尽管这些物种大多数尚未在实验室中饲养，难以估计它们的精确寿命。白鲟（*Acipenser transmontanus*）是一种发现于北美洲西海岸的淡水鱼，估计可以活到 200 岁。海葵在鱼缸里生活超过 150 年，这个数据未发表，但经常被引用。直到最近，一种蛤类——北极蛤（*Arctica islandica*）的极端长寿才被确定并记录在案。以碳定年法检测贝壳，发现一只蛤蜊有 400 岁，其他许多蛤蜊的年龄在 100 岁左右（图 1.17）。

这些水生物种极端长寿背后的生化和遗传机制还有待确定，然而这种极端长寿似乎与持续生长有关。第 3 章将讲到，生长和发育与很多提高生存能力的生物学功能相关。长寿的蛤蜊显示出更高的抵抗细胞损伤的能力，而细胞损伤是衰老的根本机制。海绵和水母进化出了一种独特的机制，可能是其长寿的原因。海绵和水母的细胞能够在**体细胞**（somatic cell，不参与有性生殖的细胞）和**生殖细胞**（germ cell，由多细胞生物的生殖器官或组织产生的、传递遗传信息的细胞）之间转换。第 4 章将

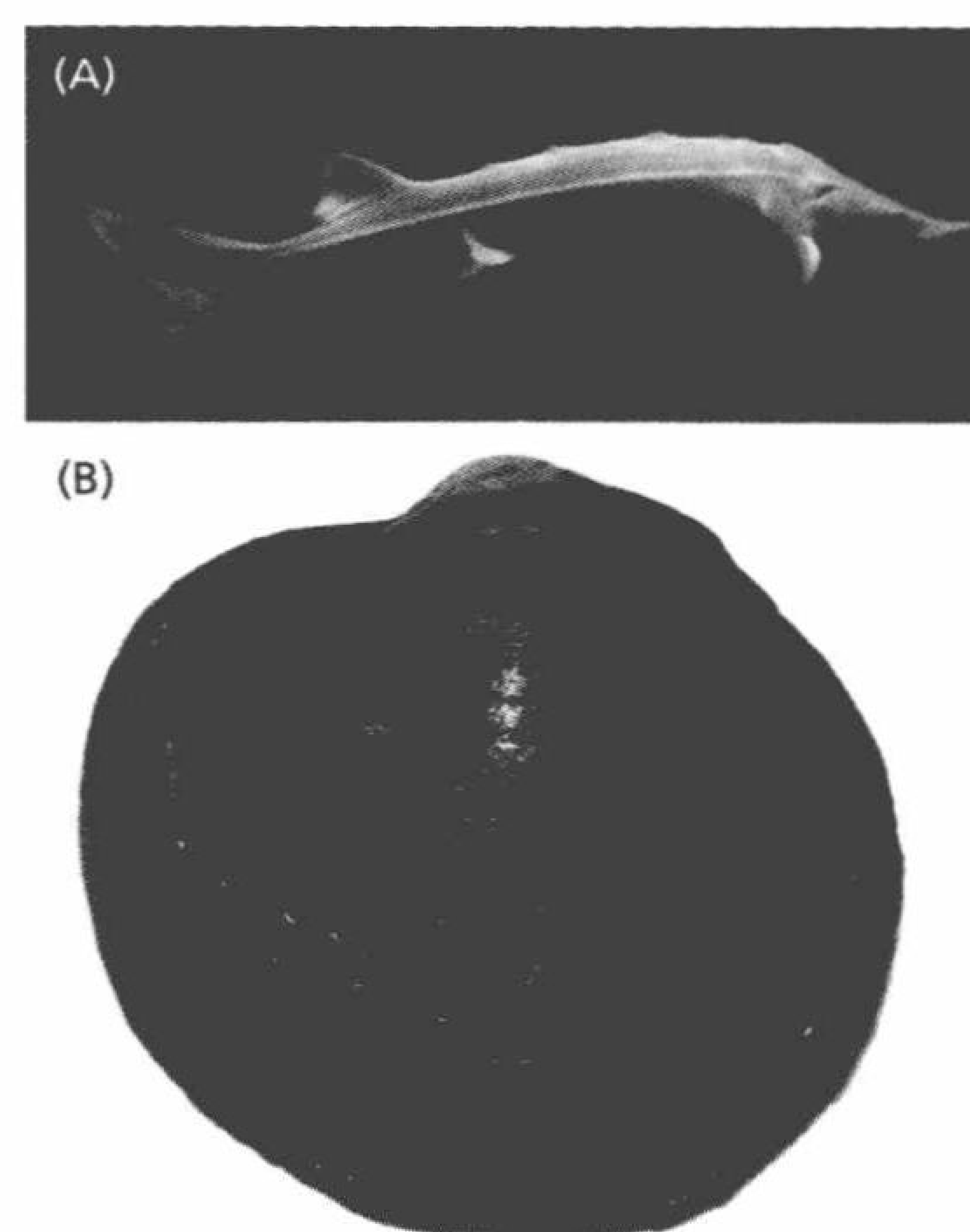


图 1.17　水生动物的极端长寿。(A) 白鲟（*Acipenser transmontanus*）的最大寿命还不为人知，估计会接近 200 年。(B) 一只使用碳定年法确定为 400 岁的北极蛤（*Arctica islandica*）。(承蒙 Shutterstock 提供图 A；图 B 来源：Z. Ungvari, Z. Ungvari et al. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 66:741-750, 2011. With permission from Oxford University Press)

讲到，生殖细胞拥有特别有效的抵御伤害的机制，并且被认为具有无限的寿命。

核心概念

- 生物老年学探索生物在衰老中发生的生物学过程，整合了不同科学领域的研究。
- 在科学技术的进步显著增加人类平均寿命之后，生物老年学在 20 世纪 40 年代成为独立的研究领域。
- 衰老研究与其他健康相关研究不同，因为我们无法抗拒生老病死。
- 衰老反映了我们一生中与环境之间的相互作用的结果，而且没有两个人与环境的相互作用是相同的。
- 物种内和物种之间衰老速率的差异给衰老和长寿研究带来了挑战，并给精确定义衰老带来了阻碍。
- 衰老有多种不同的定义，每个定义在衰老研究中都有其独特位置。本书对衰老的定义是“衰老是由时间推移和与环境相互作用而引起的分子、细胞和机体结构与功能的随机改变；衰老增加死亡的可能性”。
- 发育、成熟和衰老是生命中特定事件相关的时间点或阶段，描述生物学衰老的不同时期，可用于比较纵贯一生的变化。
- 衰老和疾病的本质不同。疾病是一个损害动植物正常功能的过程，而衰老发生在生物学的正常范围内。
- 鉴于伦理和现实的考虑，能够在人类身上进行的研究类型很有限。因此，生物老年学家使用多种生物，包括单细胞生物、昆虫等无脊椎动物、一系列哺乳动物、鱼类、鸟类、非人类灵长类动物，来研究人类衰老的基本性质。然而，没有任何一种动物或植物模型能够作为研究生物学衰老的“完美”系统。
- 研究一些野生动物的长寿特例为可能适用于人类长寿的进化机制带来启示。在野生环境中研究衰老称为比较生物老年学。

讨论问题

Q1.1 解释为何在 20 世纪 40 年代之前，没有出现有组织的生物老年学研究。

Q1.2 简要讨论美国老年学学会和美国老年医学会在建立有组织的生物老年学研究计划中发挥的作用。

Q1.3 考虑这句陈述：“没有两个人与环境的相互作用是相同的。”为什么生物老年学家在衰老研究中对这句话的理解非常重要?

Q1.4 考虑如下对衰老的定义：“衰老是变老的过程，定义为细胞和结构成分的变化所造成的渐进性的正常功能的生物学损伤。”这个定义有什么优点和缺点?

Q1.5 请叙述，为什么单一的衰老定义可能不适用于生物老年学的各个领域。

Q1.6 指出图 1.18 上发育、成熟和衰老的生命阶段。简要介绍一种有类似模式生命阶段的生物的特点。

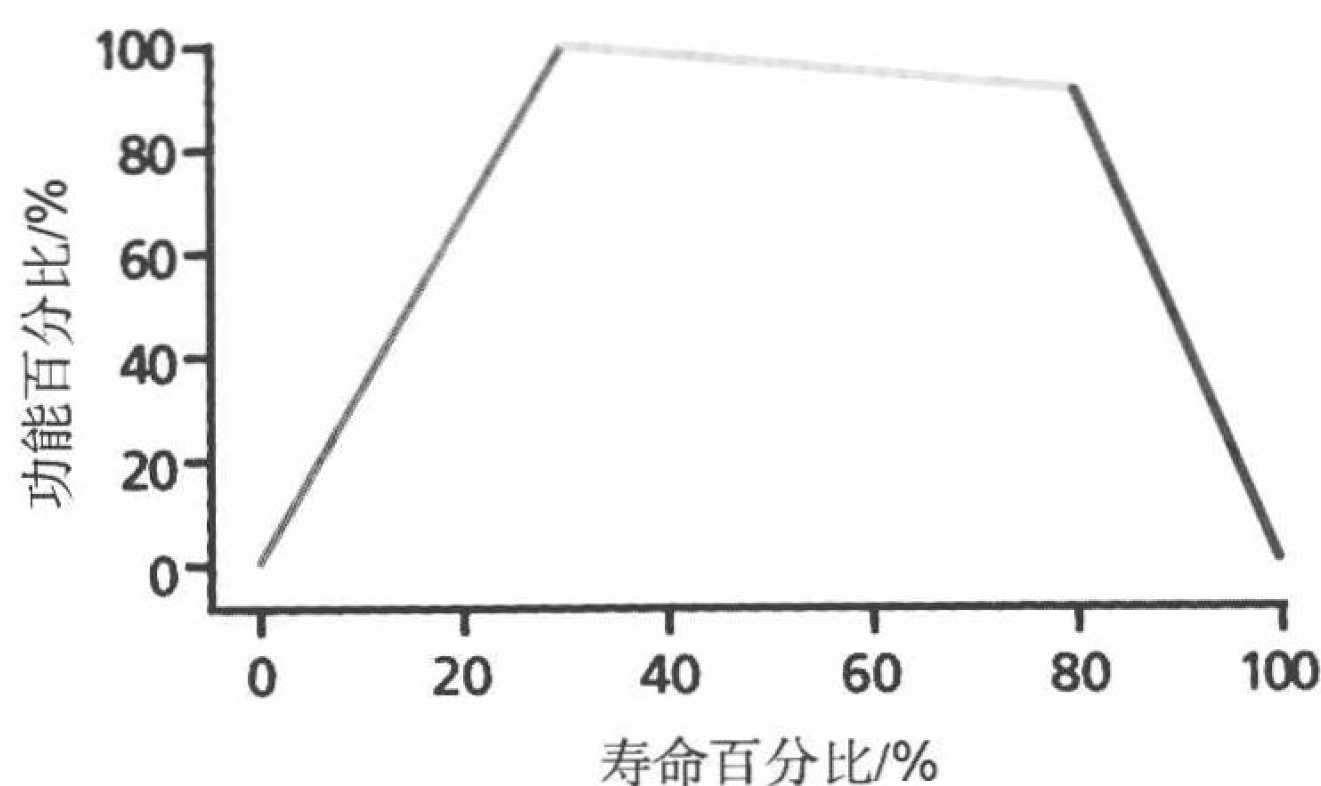


图 1.18

Q1.7　许多生物老年学家同意，衰老不是疾病。有什么证据可以证明这种观点？

Q1.8　作为一名生物老年学家，你希望研究一个特定基因对寿命的作用，以及环境变化是否对寿命有影响，但你的预算不足以支持长期饲养小鼠。还有什么其他的物种可以很好地回答你的研究问题？为什么？

Q1.9　讨论为什么恒河猴可能是研究衰老相关人类疾病病因的良好模型？

Q1.10　为什么人们认为能够飞行的物种会比在地面活动的物种寿命长？

补充阅读

生物老年学：对生物学衰老的研究

American Aging Association. www.americanaging.org

American Federation for Aging Research (AFAR). www.afar.org

American Geriatrics Society. www.americangeriatrics.org

Gerontological Society of America. www.geron.org

National Institute on Aging.www.nia.nih.gov

Park HW (2008) Edmund Vincent Cowdry and the making of gerontology as a multidisciplinary scientific field in the United States. *J HistBiol* 41: 529-572.

Settersten RA, Flatt MA &Ponsaran RS (2008) From the lab to the front line: how individual biogerontologists navigate their contested field. *J Aging Stud* 22: 304-312.

生物学衰老的定义

Finch CE (1990) Longevity, Senescence, and the Genome. Chicago: University of Chicago Press.

Hayflick L (2004) The not-so-close relationship between biological aging and age-associated pathologies in humans. *J Gerontol A BiolSci Med Sci* 59:B547-550; discussion 551-553.

Hayflick L (2007) Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both. *PLoS Genet* 3:e220.

Masoro EJ (1995) Aging: current concepts. In Handbook of Physiology: Aging (EJ

Masoroed), pp 3-21. Oxford: Oxford University Press.

Masoro EJ (2006) Are age-associated diseases an integral part of aging? In Handbook of the Biology of Aging, 6th ed (EJ Masoro, SN Austadeds), pp 43-62. New York: Elsevier.

生物老年学家如何研究衰老：使用实验室生物研究人类衰老

Conn PM (2006) Handbook of Models for Human Aging, p 1075. New York: Elsevier.

Cristofalo VJ, Beck J & Allen RG (2003) Cell senescence: an evaluation of replicative senescence in culture as a model for cell aging in situ. *J Gerontol A BiolSci Med Sci*58:B776-779; discussion 779-781.

Erwin JM & Hof PR (2002) Aging in Nonhuman Primates, vol 31, p 239. Basel: Karger.

Martin GM &Oshima J (2000) Lessons from human progeroid syndromes. *Nature* 408:263-266.

Nystrom T &Osiewacz HD (2004) Model Systems in Aging, p 301. New York: Springer.

生物老年学家如何研究衰老：比较生物老年学

Austad SN (2009) Comparative biology of aging.*J Gerontol A BiolSci Med Sci*64:199-201.

Austad SN (2010) Methuselah’ s zoo: how nature provides us with clues for extending human health span. *J Comp Pathol* 142:S10-21.

Buffenstein R (2008) Negligible senescence in the longest living rodent, the naked mole-rat: insights from a successfully aging species. *J Comp Physiol B* 178:439-445.

Furness LJ &Speakman JR (2008) Energetics and longevity in birds.*Age (Dordr.)* 30:75-87.

Sacher GA (1959) Relation of lifespan to brain weight and body weight in mammals. In Life Span of Animals (GEO Wolstenholme& M O’Connor eds), pp 115-141. London: J. A. Churchill.

（于皓月　译）

第 2 章　测量生物学衰老

“如果你能活到一百岁，那么你就成功了，因为很少有人能活过那个年龄。”

——George Burns，演员（1896—1996）

描述物质世界的任何事件都需要一种能够表达观测结果的方法。生物学家耗费了很大精力来为任意给定的过程建立能够被整个学科理解的标准计量单位。不管怎样，生物老年学家传统上将传代次数作为描述年龄相关性变化的标准测量单位。

在个体中测定生物学衰老

描述细胞或机体功能随秒、小时、天或年的改变是很容易的，只需测定某个变量，等待适当的一段时间后再次测量，然后以变量随时间变化的差异表示即可。其中，困难之处是判定特定时间点观察到的与时间相关的差异是否对生物学衰老有意义。例如，我们观察到小鼠在 2 ～ 3 月龄时性成熟并且在之后的 12 ～ 15 个月内仍保持活跃的繁殖力。当小鼠到达生殖期终点时，在之后的 4 ～ 6 个月内生理功能只有轻微的衰退。然后，在 22 ～ 28 月龄之间，大多数小鼠在死亡前经历 1 ～ 2 月的老化。这种与时间相关的标志物为生物老年学家提供了小鼠生活史的大体概念，并方便在研究中进行比较（图 2.1）。

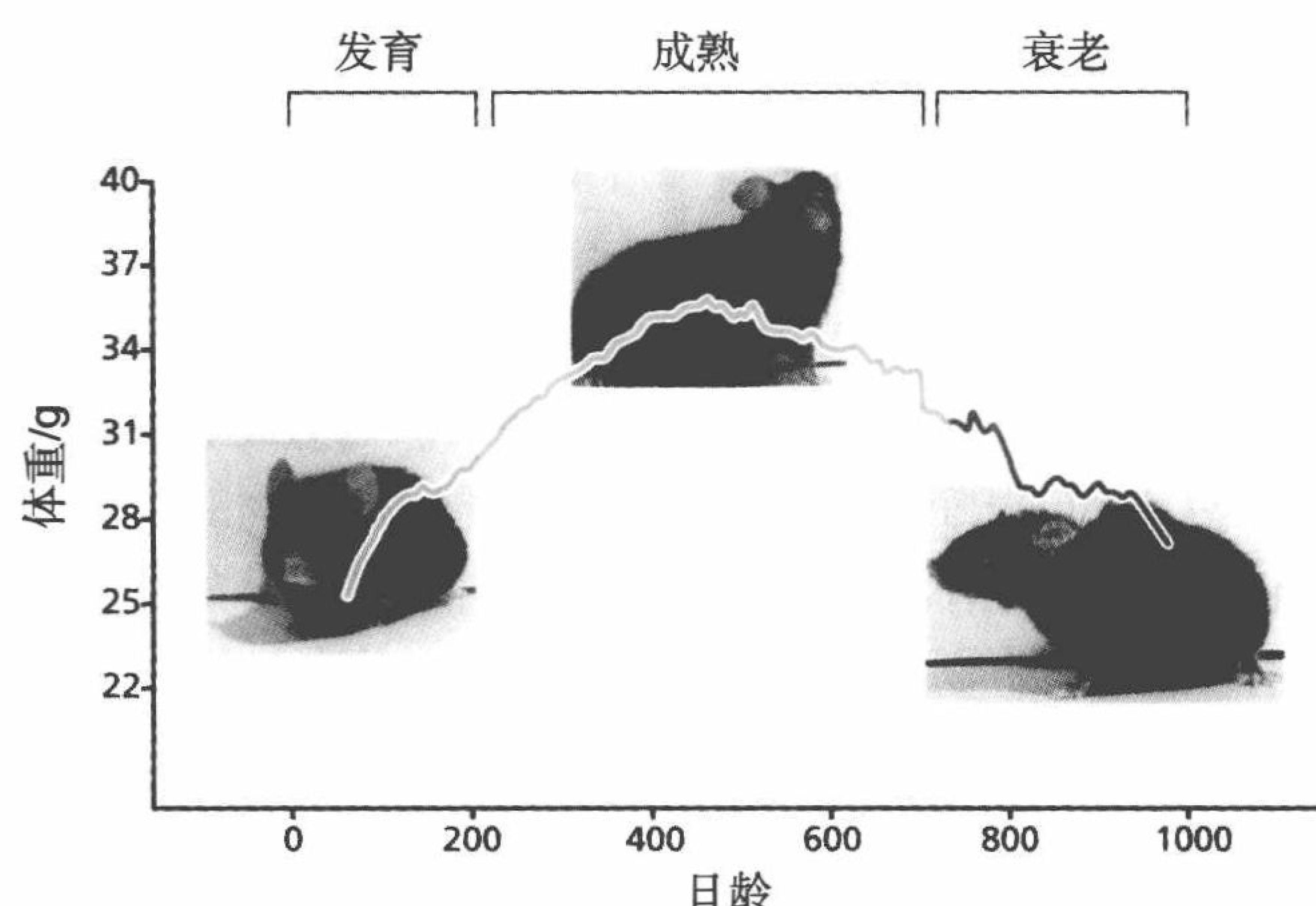


图 2.1　体重为小鼠的预期生理功能提供了一个方便的标志物。在 50 日龄和 100 日龄之间体重的快速增长反映了细胞分裂产生的组织生长和最佳生理功能的发展。在 200 日龄和 500 日龄之间体重增长速度较慢，是由于体脂增加、生理功能稳定或只有轻微衰退。从大约 600 日龄开始直到死亡，动物体重下降，生理功能也如此。然而，需要注意老年动物体重下降的不同类型——与发育和成熟期平稳的体重增加相比会出现大的波峰和波谷。这种差异的出现是因为一些动物进入老化期而其他仍在成熟期。

这些标志物是很有价值的，但是仍有很多问题未能解答。例如，当小鼠生命过半时，发育期和成熟期的长度或者生命的总长度能够告诉我们任何关于它们生理功能的信息吗？所有的小鼠寿命都在 22 ～ 28 个月？还是说它们寿命总长度存在差异呢？如果性发育在 4 月龄之后而非 3 月龄之后出现，小鼠是否会活的更久？在这一章，我们将检验类似的问题并且描述生物老年学家是如何在个体和群体中测量生物衰老的。

大多数人会想起这样的例子，某些 80 岁的人还可以跑马拉松比赛，然而另外某些人只有 70 岁，却要依靠长期的护理设施来维持生命（图 2.2）。这些例子表明生物学衰老的速率是高度个性化的，并且不能单纯依靠查看日历来测量。使某个人瘫痪的因素也可能在另一个人中不受衰老的影响。这意味着从总体层面来说，群体平均用以描述年龄相关性变化是很有趣的，但是可能对个体来说没有任何相关性。我们都想准确地知道随着年龄增加我们会发生什么，而非对普通大众来说会发生什么。如果我们知道随着衰老哪个生理系统会逐渐衰退，我们就可以采取措施来阻止或治疗年龄相关的功能紊乱。这就是为什么在个体中精确测量衰老速率是衰老生物学研究的最终目标。



图2.2　这些具有相似年龄的人中，哪些代表人类的衰老速率？（承蒙K. Chernus/Getty提供图A；承蒙S. Hix/Somos/Corbis 提供图 B）

在个体中测量衰老速率需要我们鉴定出机体内随时间以已知速率改变的一个生物学事件。根据美国衰老研究联合会研究，一个既有用又准确的年龄相关的**生物标志物**（biomarker）必须具备以下条件 ：

- 必须能够预测衰老速率，换句话说，该标志物应该能准确反映出一个人处在他 / 她生命中的哪一阶段，它必须能比实际年龄更好地预测衰老 ；
- 必须监控反映衰老进程的一个基本过程，而不受疾病的影响 ；
- 必须是在不伤害机体的情况下能够反复测定的指标，如血检或影像检查 ；
- 必须是在人体和实验动物（如小鼠）体内都工作的一个过程，以便它可以在人体验证之前先在实验动物中进行检测。

在本节内容中，我们探究在个体水平测量衰老及衰老的生物标志物鉴定的问题。首先，我们将讨论人类与环境的相互作用及生活方式的选择如何使在个体水平测量衰老变得更有挑战性。然后，我们对先前鉴定生物标志物所做的尝试进行回顾，并讨论为何这些方法不能为生物学衰老提供可靠的指标。最后，我们会讨论在生物标志物研究中能够提供潜在机制的新方向，并且我们可以通过这一机制确实达到在个体中对衰老测量的目的。

年龄相关的表型差异影响在个体中对衰老的测量

我们与生俱来的遗传模式导致每个物种都有特定的物理属性，例如，我们有手和手指，鸟类有翅膀和爪子。一个机体的基因组成被称为**基因型**（genotype）。正如本文所示，基因型引起的衰老速率，被称为**内源性衰老速率**（intrinsic rate of aging），其测定的准确度相当高。在胎儿发育期间和整个生命进程中，基因型与环境相互作用产生不同**表型**（phenotype）。生物老年学家将环境影响基因型而产生年龄相关表型的作用定义为**外源性衰老速率**（extrinsic rate of aging）。没有两个人（基因型）会暴露在相同的环境中相同长度的时间，以至于产生相同的表型；年龄相关的表型和外源性衰老速率是无限多样的。因此，测量外源性衰老速率对个体衰老的影响是非常困难的。

环境如何影响基因型而产生不同的表型是随着年龄而变化的。从胎儿发育到大约 3 岁时，我们的免疫系统、体温调节能力和大脑仍在不断发育，在此期间，我们对外界环境的抵御能力很差，并且必须依靠他人（比如亲人）的判断和照顾才得以存活。遗传学家很早就知道在这段时期内环境对塑造我们的表型有最大的影响。人类胎儿发育可以分为两个阶段：一个阶段是主要受基因型的影响，另一个阶段是表型开始形成。胎儿发育的最初 8 周主要形成基本的组织、器官和人体测量特征，以区别于其他物种，也就是说，在这一阶段内表达基因型。在这一时期内，子宫内环境的改变会导致胎儿的死亡或出生时的基因异常。从妊娠第 9 周到出生后的这段时间是极大增长的阶段，特征是快速和持续的细胞分裂。细胞分裂和生长的速率取决于许多非遗传性的因素，如营养、氧供应和代谢废物的清除。就是在这个时期，每个人才成为特定的个人，也就是说在这个阶段主要是表型的形成。

最近的研究表明，胎儿发育和表型的形成对成年期生理功能与疾病有重要影响。在 20 世纪 90 年代，由 David Barker 领导的一支英格兰团队将 1910 ~ 1930 年间出生的 16 000 名男性和女性的出生体重与成年疾病的发生率进行比较。这些科学家发现足月出生的低出生体重与在成年时患糖尿病的概率是高度相关的（图 2.3）。当研究者在统计学上排除成年生存方式选择对这一疾病的影响之后，这种关系依然存在。20 年的动物实验表明，在胎儿发育和早期生长发育阶段的营养缺乏会建立一种导致成年时健康状况低下的表型。这些事实强烈暗示，确定衰老的生物标志物并进一步测量个体的衰老速率将包含提炼出发育过程中出现的对外源性衰老有重要影响的因素。

一旦个体发育至有足够的生理和认知能力、能够独自存活的时间点，决定存活至生殖期的基因型和生殖细胞系的传递将占主导地位。从生物学角度来说，我们变得非常善于抵御外界的风险。在青春期，癌症、心血管疾病、糖尿病和其他与环境相关的潜在致命疾病的发病率非常低，甚至非致命的风险对青年的创伤也较少。想想一个 10 岁的少年摔断胳膊后恢复的速度比 80 岁的人快多少。

由于基因型在生长和发育过程中抵抗环境危险，个体间表型差异已经到了最低限度，这使测定一个孩童个体的生物学年龄变得更加容易和精确。儿科医生有大量能够为合适的生长和发育提供准确的生物标志物的数据。甚至简单测定 2 岁到 20 岁之间个体的体重和身高也可以作为发育的完美生物标志物（图 2.4）。

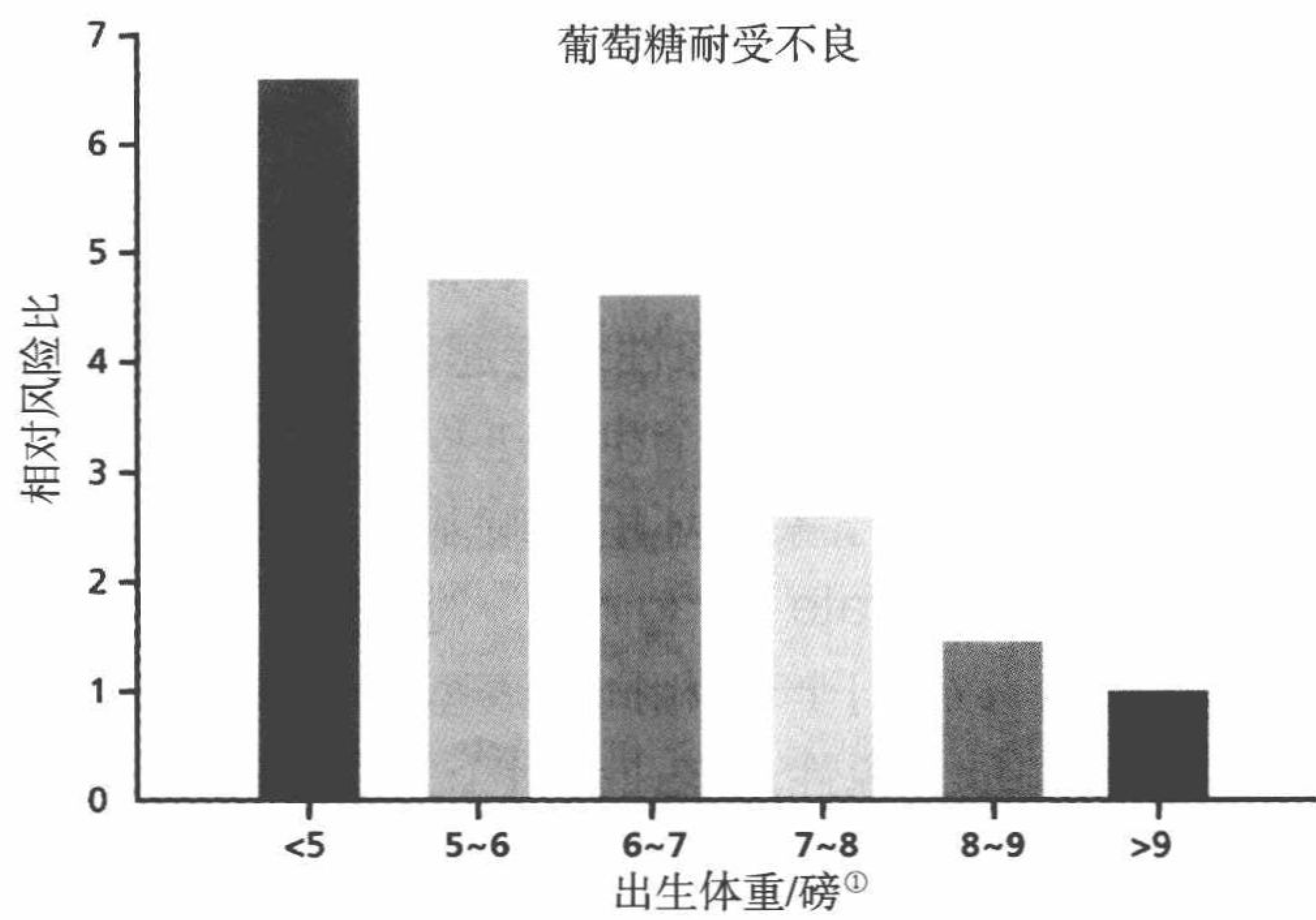


图 2.3　成人发病的疾病发展风险作为出生体重的函数。较低的出生体重与葡萄糖耐受不良发展风险相关，意味着较低出生体重的个体在成年期更易患 2 型糖尿病。相对风险率是对风险因子（出生体重）和考察目标（葡萄糖耐受不良）之间相关程度的统计学估计，该值越高，疾病发展的风险越高。（摘自 C.N. Hales 等，*BMJ* 303: 1019-1022, 1991. 经英格兰医学杂志允许）

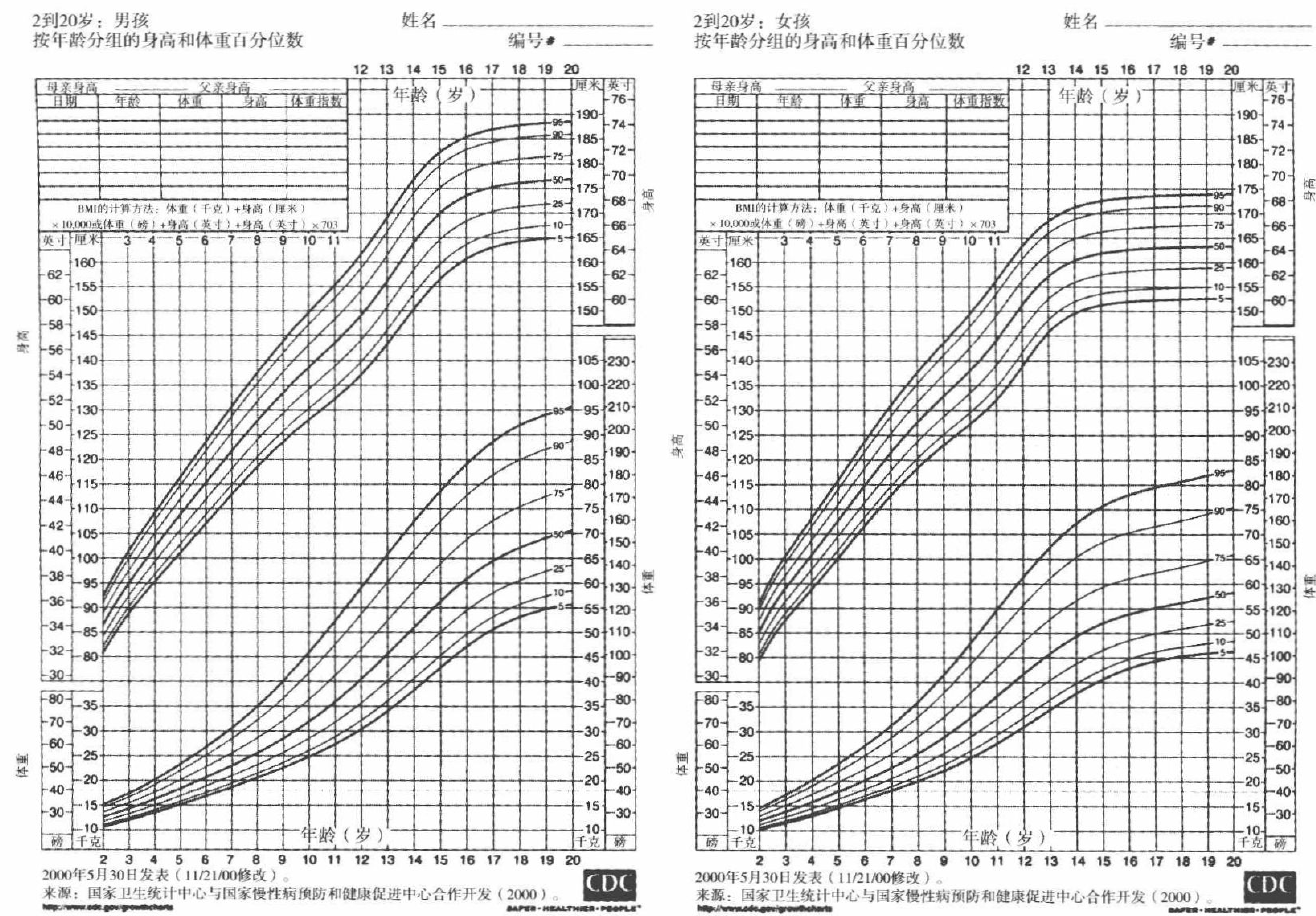


图 2.4　临床生长图表。这些身高和体重的图表为测量年龄相关的生长及发育提供了可能性。例如，如果一个 2 岁的儿童体重落在第 75 百分位曲线，那么有 97.5% 的可能他或她到 20 岁时体重仍停留在该百分位曲线。任何显著性的差异都会使保健专业医生发现儿童在生长和发育过程中可能的问题。（摘自国家卫生统计中心与国家慢性病预防和健康促进中心合作研究数据，2000）

① 1 磅 ≈ 0.4536kg。

这些在个体水平的测量跨越很多年，可以准确描述年龄相关的生物学阶段，以及儿童的生长发育是否正常。

随着年龄增长超过早期的生育年龄，我们对环境风险的抵抗力开始减弱，免疫系统功能下降，康复过程变慢，并且帮助我们避免风险（如保持平衡）的大脑中心的功能也在下降。这里，很重要的一点是，在特定细胞、组织或器官中年龄相关性的变化速率不符合任何已知的年龄相关模式，或者至少是生物老年学家还未鉴定出。另外，对环境损伤抵抗能力最低的生理系统在不同个体中差异也很大。换句话说，随着我们年龄的增长，个体的表型变得更加独特，而使得寻找生物标志物更加困难。分离出不同的环境是怎样影响衰老速率，至今仍是鉴定生物标志物的一项重大挑战。

生活方式的选择显著影响表型

人类有独特的能力能够控制他们所在的环境，因此有条件决定年龄相关的表型是如何发展的。下面我将利用皮肤衰老来阐述这一观点。皮肤经历许多年龄相关的变化，这些变化是由基因决定的，并且普遍被认为是内源性衰老的共同部分。最显著的是皮下脂肪和皮肤与肌肉之间脂肪层的丢失，以及弹性下降。同时，皮下脂肪丢失和弹性下降会产生皱纹。环境也会影响皱纹的发展。生活在沙漠中的人，平均来说会比一个生活在较多云量区域的人受到的太阳辐射多。与阳光照射少的区域生活的个体相比，居住在沙漠中的人由于强烈的太阳辐射会使皮肤损伤的风险高很多，皱纹也更多。接下来的问题就是，皮肤衰老多大程度上是由于内源性的因素导致的（生物学衰老）？多大程度上是由环境或外源性衰老导致的？

人类还有能力能够主动地减缓衰老速率和衰老相关疾病的发展进程。例如，第一项评价与年龄相关的肌肉力量下降的研究对象是长年习惯久坐的个体，研究发现，从 30 岁到 80 岁的所有个体的肌肉力量平均都要低 30% ～ 50%，并且随后的研究结果显示，与年龄相关的肌肉力量下降存在内源性的因素，参加举重锻炼的人可以改善自身的肌肉力量（图 2.5）。这一结果暗示，与年龄相关的肌肉力量下降可以反映我们选择的生活方式。体育锻炼和合理膳食能够减慢心血管系统、神经系统和骨骼系统的年龄相关的功能性衰退速率，也能影响体重调节。通过体育锻炼和饮食来保持健康体重的方式可以延缓或预防心脏疾病、糖尿病、骨质疏松症和某些癌症。生物老年学家再次面临的问题是判定正常衰老过程多大程度上是内源性因素导致的，多大程度上是我们自己的行为导致的。

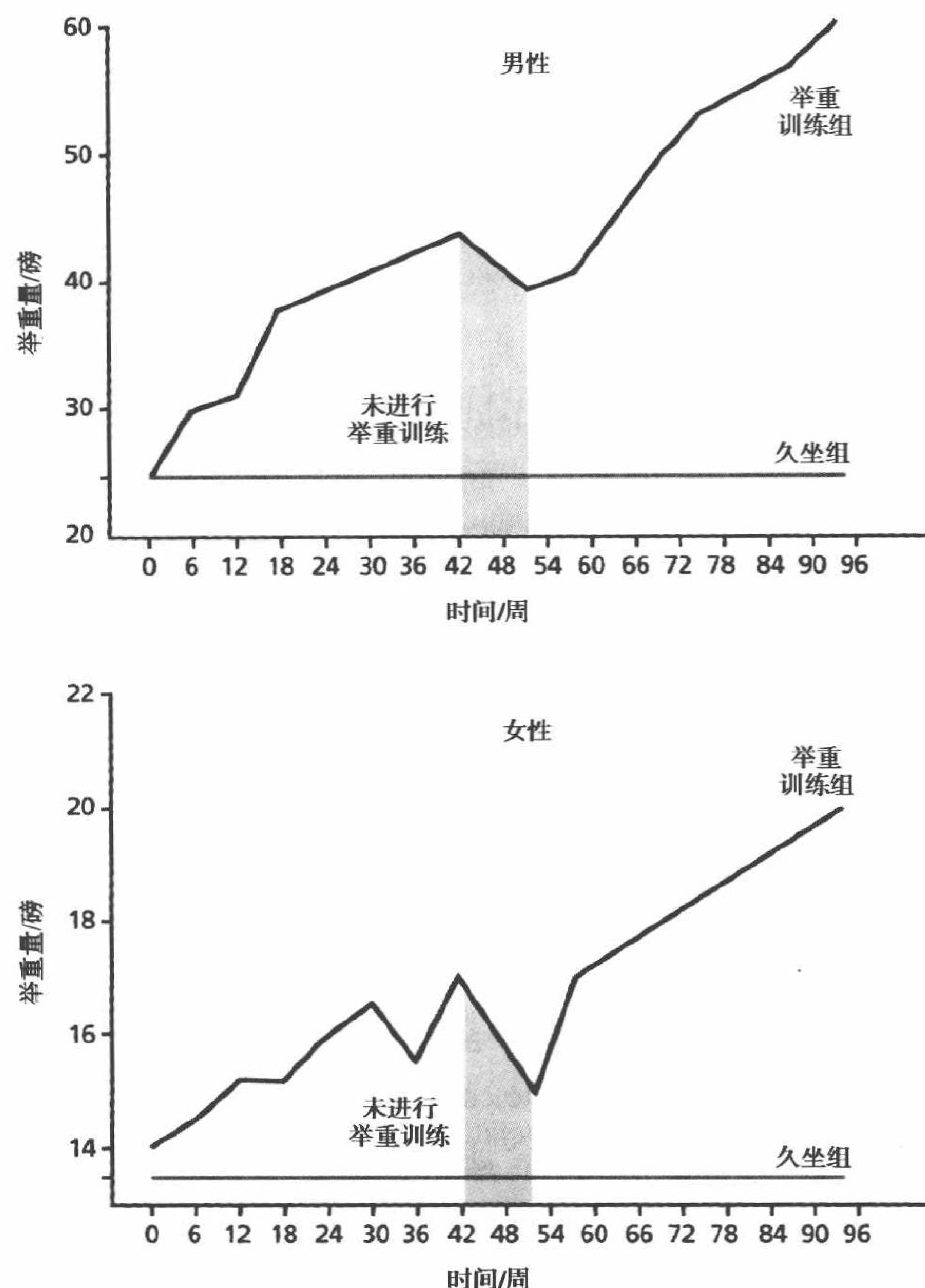


图 2.5 举重训练对与年龄相关的肌肉力量下降的影响。在 60 ～ 80 岁的个体中，与习惯久坐的人（橙色线）相比，参加两年举重训练的人（棕色线）力量增加很多。这些数据清楚说明正常的与年龄相关的肌肉力量下降存在内源性的因素。注意，在第 42 ～ 52 周，举重训练暂停。（摘自 N. McCartney 等，*J.Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 51: B425-433, 1996. 经牛津大学出版社许可）

表观基因组也影响衰老的速率和寿命

到目前为止，我们通过在基因组 DNA（碱基序列）水平研究基因表达调控来介绍基因型定律和年龄相关的基因型。性状发育的另一个水平，被称为**表观基因组**（epigenome，epi- 在希腊语中意为“向上”或“另外”），也影响表型的发展，从而影响衰老速率和寿命。由此生成的表型称为**表观遗传特征**（epigenetic trait），是一种 DNA 序列不发生变化而基因表达发生改变产生的表型。细胞利用多种方式，通过表观基因组来调控基因表达。最常见的两种方式是 DNA 和组蛋白甲基化，以及组蛋白乙酰化 - 去乙酰化。DNA 甲基化和组蛋白甲基化过程作用机制相似，在本文中以 DNA 甲基化来指代这个过程。组蛋白是帮助压缩双链 DNA 以适应进入核内的一种蛋白质（图 2.6）。也就是说，长链形式的 DNA 太大而无法进入核内。在第 5 章你将会了解组蛋白作用下的解链 DNA 是如何调控基因表达的。简而言之，DNA 必须从组蛋白解链之后基因才可以表达。

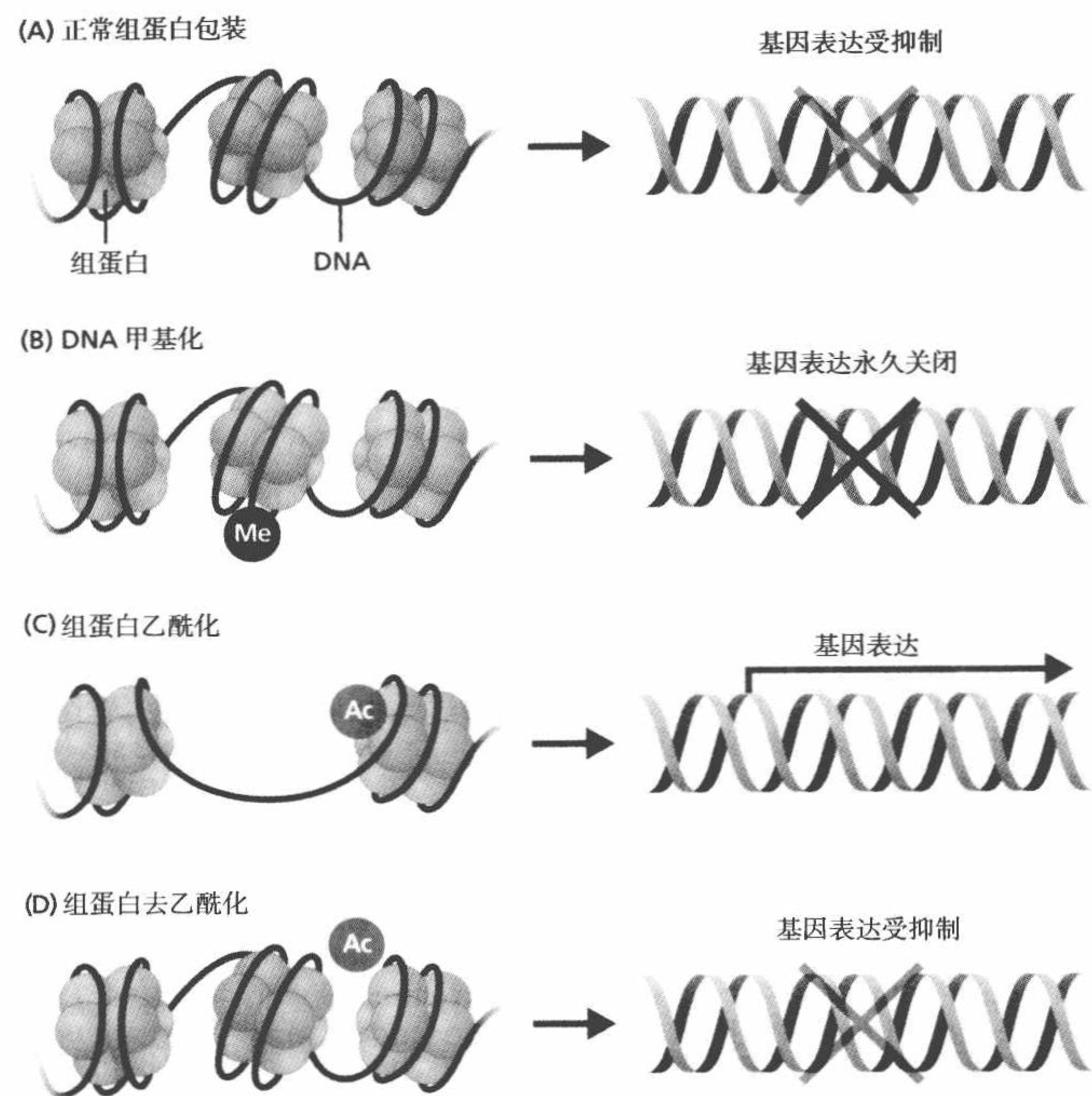


图 2.6　表观遗传调控基因表达的机制。（A）真核细胞核内 DNA 在组蛋白周围折叠，当 DNA 与组蛋白分离时基因表达。（B）与组蛋白结合的 DNA 甲基化永久关闭某特定基因的表达，作用机制是阻止 DNA 和组蛋白的分离。（C）组蛋白乙酰化 - 去乙酰化是与组蛋白结合的 DNA 的解链和成链的辅助机制，乙酰化激发基因的表达。（D）去乙酰化抑制基因的表达。

大约 90% 的表观基因组包含一种 DNA 甲基化（添加 CH_3 基团）的遗传模式，它通常出现于胚胎发育时期。DNA 甲基化使那段 DNA 区域的基因表达永久关闭，主要通过阻止 DNA 从组蛋白上解链来实现；这种甲基化是不可逆的。在胚胎发育过程中，甲基化对细胞分化起重要作用，并且甲基化最初在非有丝分裂细胞中出现。例如，DNA 甲基化永久性地关闭某特定基因在其他类型细胞中的表达，从而确保肌肉细胞只表达对肌肉功能重要的基因（如肝酶不会在肌肉细胞中产生）。DNA 甲基化模式是如何产生表观遗传特征的，其内在机制仍旧需要在遗传学上进行全面描述。

其他 10% 表观基因组使在生命周期的某个时间出现一个表观遗传特征的结果得以实现，包括胚胎发育时期——也就是说，这些特征是不可遗传的。这部分的表观基因组似乎受环境条件影响很大。组蛋白乙酰化在这一水平的表观基因组中发挥最大影响。添加一个乙酰基团（CH_3CO）到组蛋白上使 DNA 解链，并且促进基因表达。移除乙酰基团，也就是组蛋白去乙酰化，会使 DNA 重新缠绕在组蛋白上从而抑制基因表达（图 2.6C, D）。使组蛋白乙酰化和去乙酰化的能力意味着调控基因表达的表观遗传机制是非甲基化的、可逆的。

表观遗传对表型的作用研究已得到很大关注，几乎完全是胚胎发育过程中 DNA 甲基化相关的作用机制。只有近几年的一些重要研究中关注了影响成年表型的表观遗传效应，并且对于衰老表型的研究少之甚少。有些证据已经证明表观基因组影响寿命。

正如你将在第 5 章中学到，在简单模式生物如裂殖酵母或线虫中，组蛋白通过乙酰化-去乙酰化过程抑制基因的表达，从而影响寿命。另外，研究发现这些表观遗传效应直接通过种群密度和食物供应来发挥作用，这一结果表明特定的环境条件对衰老表型的发展具有重要作用。

横向研究比较在单个时间点不同年龄组别的变化

在个体中确定一个可靠的生物学衰老的标志物开始时一般采用横向研究。**横向研究**（cross-sectional study）是在两个或两个以上年龄群体中比较某一特定的生理系统改变的平均或中值速率，也就是在单一时间点的**同龄组**（cohort）。这些实验设计在生物老年医学研究中广泛涉及。横向研究有很多优点，比如设计简单且花费少，并且它能为年龄相关的生物学现象提供广义的描述。

横向研究对我们了解哪一生物学因素影响个体衰老速率有重要意义。然而，横向研究的结果反映的是一般或平均的比较，并不是针对特定的个体的（图 2.7）。一些个体的研究变量的值可能很接近平均值，然而其他一些可能与平均值偏差很大。另外，数据与平均值的离散程度随着年龄增长逐渐变大，即使数据采集时已尽可能地排除了环境相关的变量，仍存在显著性差异。由于这种内源性的差异，横向研究在确定衰老的生物标志物中精度有限。

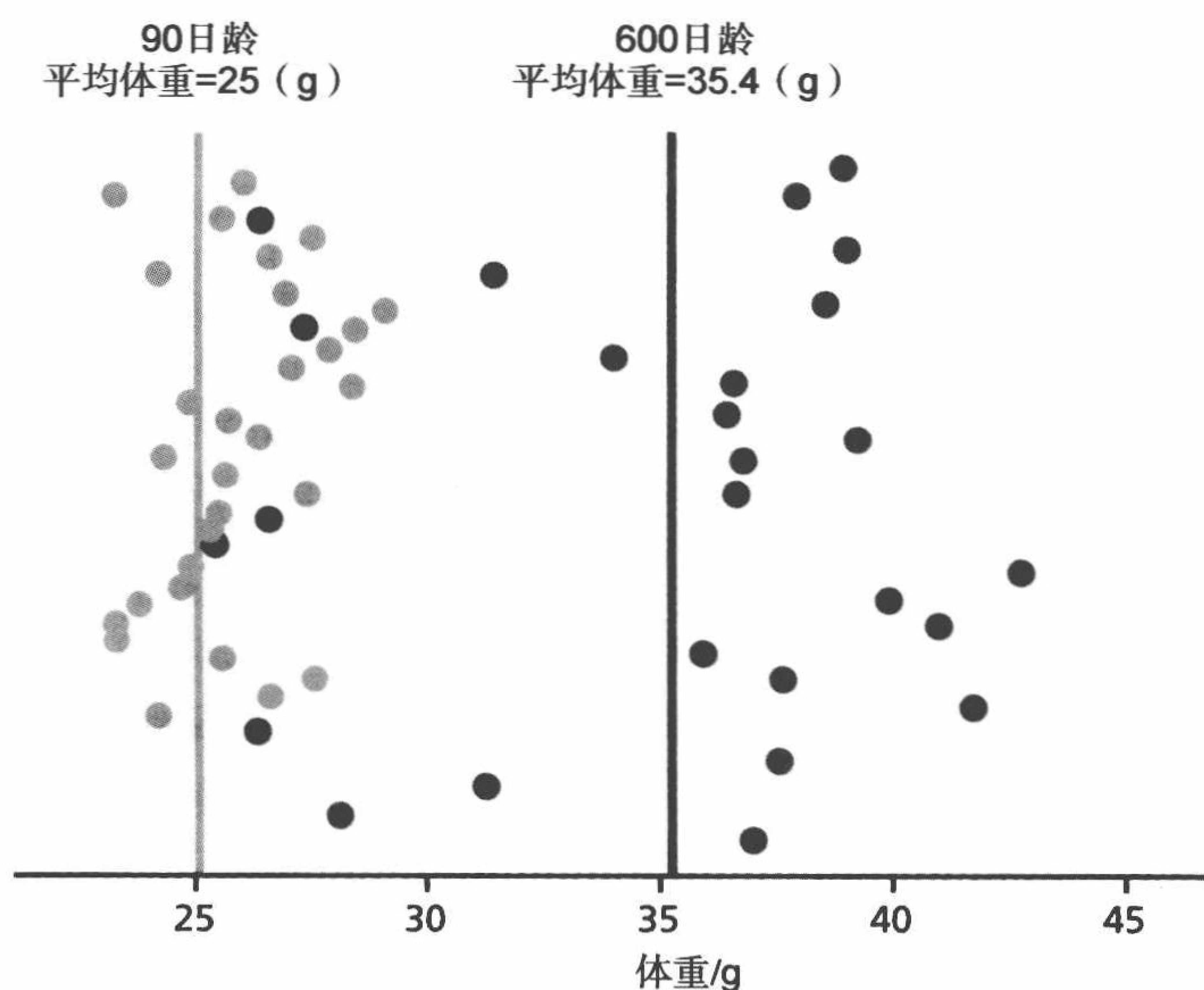


图 2.7　横向研究是平均水平的比较，并不针对于个体。此处显示的是两组数据：30 只 90 日龄的小鼠的体重（绿色圆圈）和相同小鼠在 600 日龄时的体重（红色圆圈）。注意，与年轻小鼠相比，老龄小鼠体重值距离平均值的分布更分散（3 只小鼠在 600 日龄之前死亡）。

根据定义，同一年龄组是指总体上有相同生活经历的个体组成的一个群体。也就是说，同一年龄组不仅仅是具有相同年龄的人。这些生活经历，尤其是那些能够影响衰老速率的，可能在不同的年龄组间差异很大，这就在研究中引入了一个不容易控制

的变量，这一变量被称为**群组效应**（cohort effect）。为了进一步阐明群组效应，我们对从一项横向研究中获得的数据进行了研究，如图 2.8 所示。这些数据暗示了生理功能在 30 ~ 90 岁间逐渐衰退，正如一些生物标志物所描述的那样。现在我们来考虑每一年龄组的生活经历。在 1959 年这些数据发表时，最老的组别是 90 岁，这些人在他们一生中没有受到现代医学的好处。例如，感染是通过移除受影响的组织来治疗的，并且处理感染性疾病的方法是使个体与种群隔离。相反，30 岁那一组的个体出生时医学正快速发展并显著减少疾病的传播从而延长寿命。没有办法预测或控制医学知识对这两组的年龄相关表型的影响。换句话说，这一结果更密切地反映了年龄组间的生活经历差异而不是任何年龄相关的表型。

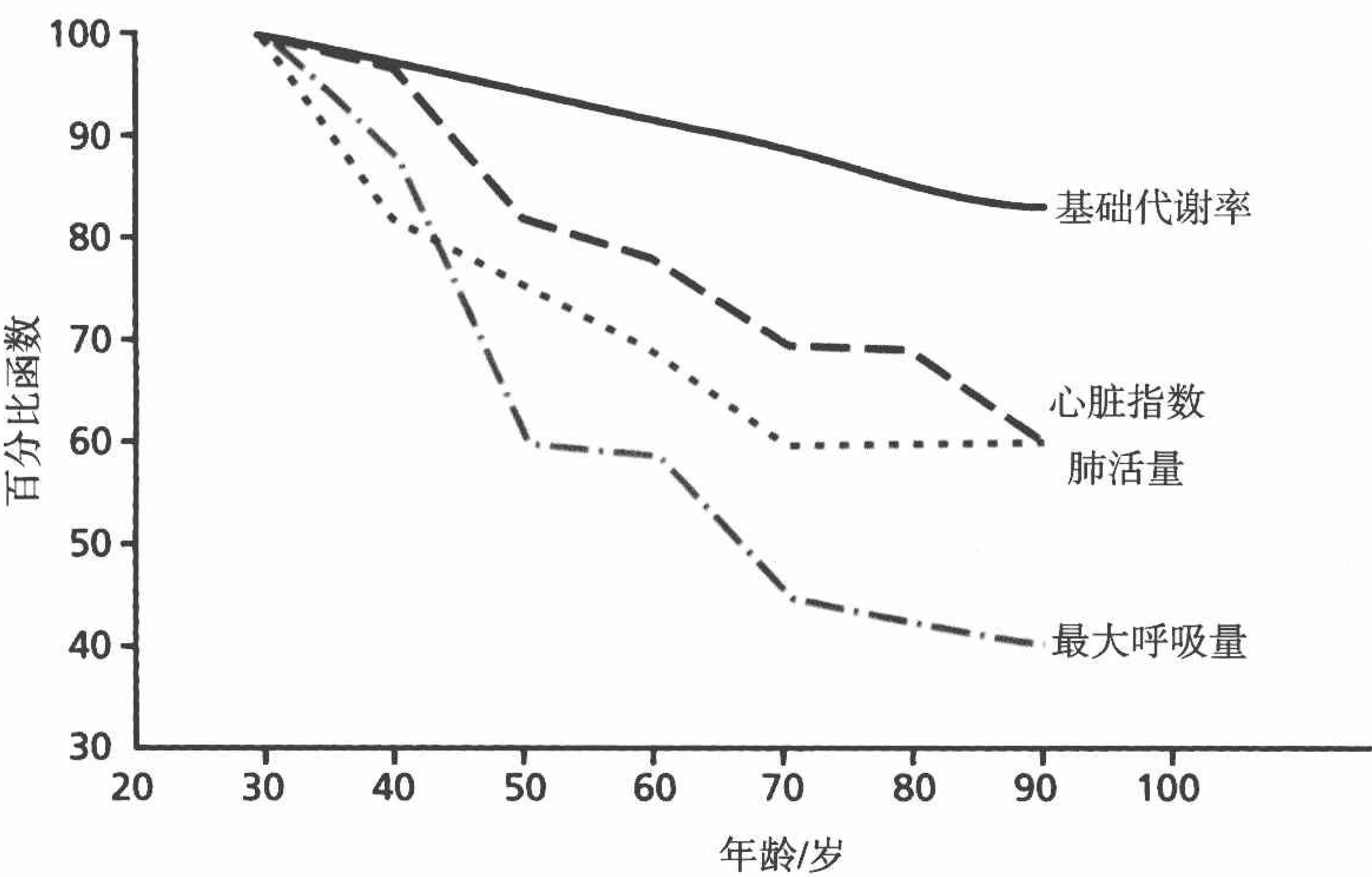


图 2.8　一项 1959 年进行的描述不同年龄组生理功能的横向研究。测定 30 ~ 90 岁之间的不同年龄组的基础代谢率、心脏指数（心脏功能的一项指标）、肺活量（一次最大吸气后再尽最大能力所呼出的气体量）和最大通气量（在单位时间内所能呼吸的最大气量），数值以除以 30 岁时的功能的所得的百分比值来表示。群组效应可能对 30 岁和 90 岁之间的功能差异有影响。（摘自 B. L. Strehler, Q. *Rev. Biol.* 34: 117- 42, 1959. 经芝加哥大学出版社许可）

最后，依据横向分析得到的结论可能会被**选择性死亡**（selective mortality）的作用所困扰，也就是说，由于不同的基因型，包含的个体与平均人口相比可能含有不同的**死亡率**（mortality rate，定义为一部分人口中或归因于指定因素，一定规模的人口大小每单位时间的死亡数目）。图 2.8 所示的 60 ~ 90 岁组中的个体出生时预测的寿命为 40 ~ 45 岁。这些个体早已比预测寿命活得长，至少，测量时 50% 的出生人群已活过预测寿命。这些 90 岁的老龄组代表了低于 1% 的出生人群。因此，这些年龄组不是整个年龄群组的代表性样本，并且可能他们比同龄人活得久的原因并不代表那些死亡的个体。这项横向研究的结果可能因为只挑选代表高龄老年人的“强健”个体而存在偏差。

纵向研究观察单一个体随时间的变化

搜集同一个人几年内的数据是在**纵向研究**（longitudinal study）中常用的一种方法，

纵向研究是一种旨在更加准确地在个体中测量衰老速率的实验设计。然而，在确定衰老的生物标志物时，纵向研究并不比横向研究更有效。巴尔的摩纵向衰老研究（BLSA）很好地证明了这一事实，这是一项世界上运行最长时间的纵向衰老研究项目。BLSA 开始于 1958 年，当时的目标是描述“正常”人类衰老过程。为了这一目的，主要研究人员挑选了一组同源种群以使环境对衰老速率的影响最小化。直到 1984 年，研究人员才明白正常衰老的定义是一个谬论。他们发现即使一个人有足够收入并接受教育使他接受最好的医疗护理及相关医疗信息，衰老的速率受到时间和生理系统的影响也是随机的。研究者称“BLSA 的数据表明衰老是一个高度个性化的过程……在一些变量中，个别 80 岁的受试者可能和 50 岁组的平均情况一致。衰老不仅对于不同个体来说是高度特异性的，而且在相同个体中对不同的器官系统也是特异的”(Shock et al.，1984)。BLSA 的结果是如此的明了，以至于之后的研究，包括 BLSA 在内，都不再像最初的研究那样提及正常人类衰老。当然，之后的纵向研究和从中得到的横向数据现在主要关注于由特定属性的个体组成的种群的衰老（表 2.1）。因此，大规模纵向研究的最初目的在于定义个体衰老机制，现在更有效的作用是描述有相似背景的种群个体的长期改变。

表 2.1　挑选的正在进行中的老龄化的纵向研究

研究名称	起始年	参与者年龄 / 岁	参与者数目	性别	人口特点
巴尔的摩纵向衰老研究	1958	20 ～ 100	3000	1958 ～ 1978 年：只有男性 当前：男性和女性	最初年龄组：中上层阶级白人 当前：包括非白人种
檀香山亚洲老化研究	1991	71 ～ 93	3734	男性	日本血统，主要关注痴呆和帕金森病
非洲老龄化纵向研究	2004	50+	3500	男性和女性	撒哈拉以南非洲的衰老；HIV/AIDS 对衰老的影响
新墨西哥州衰老进程研究	1978	65 ～ 98	780	男性和女性	当前：西班牙裔的衰老
标准衰老研究	1963	21 ～ 81	2280	男性	95% 的人口是退伍军人
修女研究	1991	75+	678	女性	主要关注阿尔茨海默病；参与者是圣母院的修女

尽管与横向设计相比，纵向研究在确定衰老的生物标志物方面不那么有效，但是它仍旧对衰老的研究有重大贡献。纵向研究的一个重要应用是比横向研究更准确地阐明种群中个体衰老的模式。例如，图 2.8 所示的横向研究中显示 30 岁后的衰老速率呈线性下降。但是，如图 2.9A 所示，纵向分析发现功能性衰退速率呈非线性，并且似乎与生育期后期密切相关而与日历时间无关。在第 3 章中我们将会学到物种的生殖进度对衰老速率和寿命有很大影响。

纵向研究对衰老研究的另一个重要贡献是它能够从详细记录的人类生活史中新增和持续中的数据。了解一个主体的生活史有利于鉴别环境因素，如疾病、体育活动、饮食等容易使研究者误认为存在一种衰老效应，而实际上这种改变是由于环境因素引

起的。这些详细的生活史信息通常不能仅在一次对人类的横向研究中收集，并且正常情况下只有在使用人类衰老的实验动物模型时才有可能（信息栏 2.1）。对研究主体详细了解之后，群组效应和选择性死亡在利用纵向研究数据来设计横向研究方案时就会被消除。换言之，当他们使用纵向研究（图 2.9B）涉及的主体来进行横向实验时，所得结果的有效性和正确性将显著提高。

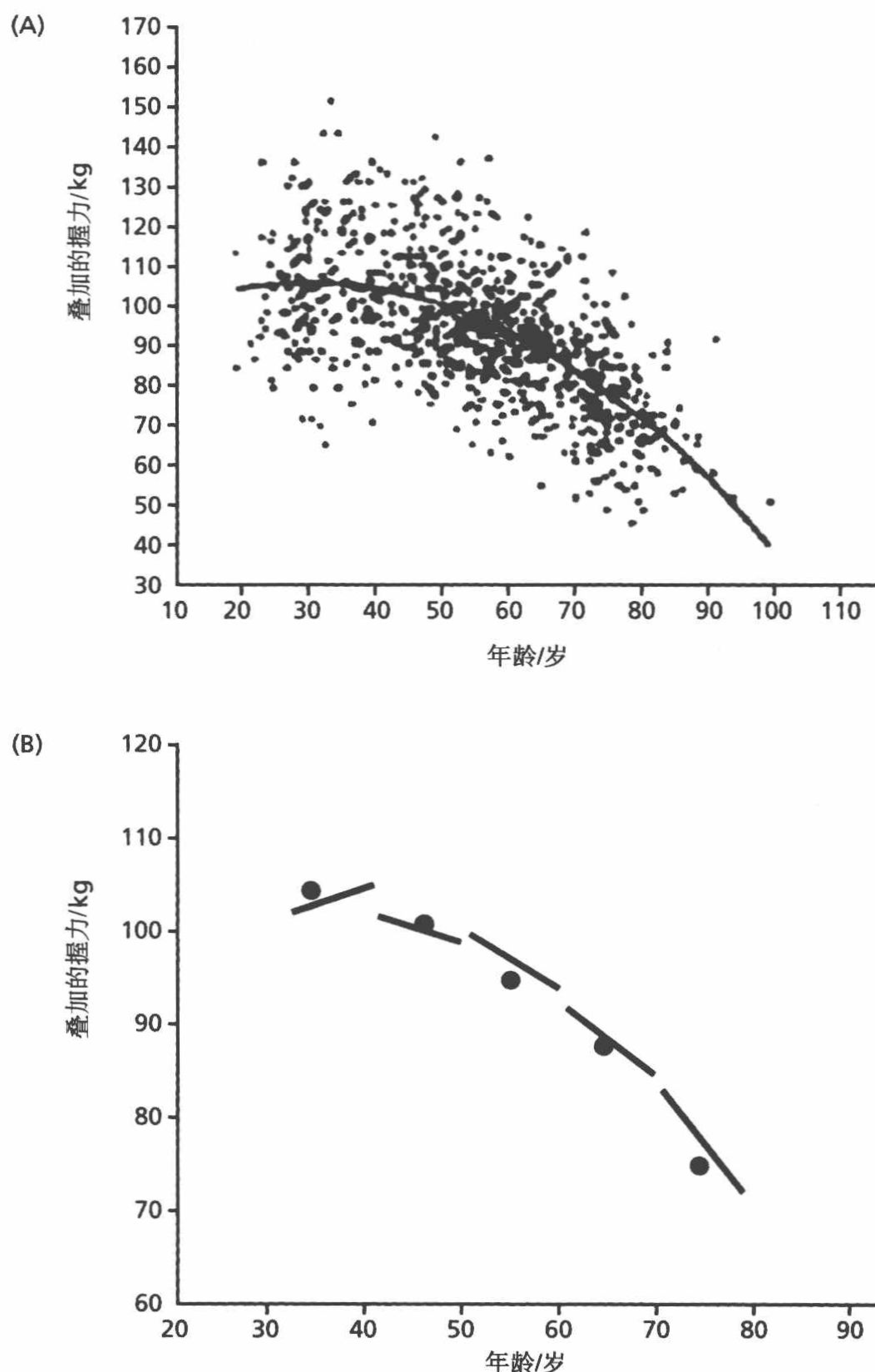


图 2.9 利用两种分析纵向数据的方法研究握力。（A）统计数据显示衰老速率是非线性的。整个种群的所有个体数据点利用非线性方程拟合。另外，图中清楚显示出起始时间和握力的下降程度变化很大。（B）一项横向分析表明，使用的数据来自多项不同年龄组的个体测量计算出的平均值。平均值以线段的中点表示。每条线段的方向（从左到右）表示该年龄组所测量的十年间的握力的增加或降低。线段的长度代表收集的纵向数据的时间长度。该图也显示生理功能随时间的衰退速率是非线性的，与图（A）中的纵向研究数据一致。这表明在纵向研究设计框架下执行的横向研究结果，消除了许多与早期横向分析相关的问题。（摘自 D. A. Kallman 等，*J. Gerontol*. 45: M82-88, 1990. 经牛津大学出版社许可）

信息栏 2.1 评价动物的生物老年医学研究

作为生命科学，生物老年医学经常使用动物作为人类衰老的研究模型。动物模型提供了一个在可控条件下测量衰老并建立生物学过程的基本机制的系统。这一类型的研究对人类衰老研究中假设和研究方法的构建起关键作用。因此，按照适当的试验规范，于实验动物上进行试验，在老年医学研究中是很必要的。了解老年医学动物研究中的一些实验规范将有助于我们更好地解释实验结果的有效性。这里总结了四条需要我们在使用实验动物中记住的规范，尤其是使用人类衰老动物模型的。

常用规范 1：研究者必须了解所用动物模型的生活史

生物老年学家应该对他们的动物模型一生中的常规生物学事件有全面了解，通常指动物的生活史。至少，有三个重要的生活史需要清楚的知道：①该物种大约什么年龄到达生长发育的后期；②平均寿命；③最大寿命。对于执行横向研究的调查者们，这些信息避免了所用动物组别太过年轻或太老。所用动物太年轻的话，得到的结论和老化效应相关，而实际上，观察到的差异是动物发育阶段所特有的因素作用的结果。所用动物太老，得到的结论和衰老相关，这些结果实际上是由于使用的是老龄的动物，而使得发现的因素是在大多数群体中没有发现的遗传因素，也就是选择性死亡。

常用规范 2：研究者应该了解动物模型的生殖期

在本书中，尤其是第 3 章，我们强调了生殖期基因的选择性生存影响衰老速率和物种最大寿命。在选择老年医学研究动物模型时，研究者应该全面考虑影响发育和生殖期的因素，因为这些因素将会显著影响衰老的速率和寿命。相反，了解生殖期繁殖力开始衰退的大致年龄可以帮助研究者选择合适的年龄组来“注意”最大的老化效应。

常用规范 3：研究者应该准确保持并明确报告动物的饲养环境

正如你已经看到的，环境可以影响年龄相关的表型和外源性衰老速率。生物老年学家利用动物模型的最主要原因是它们可以最大限度地控制动物所暴露的环境。这限制了外源性因素对衰老速率的影响。

老年医学研究中好的规范要求研究动物必须维持在隔离区域并提供滤过的空气，内部环境与外界环境相比应为正压环境（图 2.10）。这有利于避免大气污染物进入动物环境中。垫料和食物需要灭菌，并且水微酸化和氯化。所有进入动物房的物体必须定期进行污染物检查。最后，每一群体中都含有一组动物，被称为哨兵，用来监控感染性疾病病原菌。哨兵动物和实验动物一起饲养，暴露于相同的环境中并且经常检测是否接触致病原。在报告实验结果时任何污染物都要注意，读者可以决定这些因素是否影响结果。

常用规范 4：研究者应该评估实验动物的病理学和死因

没有实验动物死于老龄。当然，每个实验动物死于特定的原因或致死的疾病组合。调查者应该明确理解导致每一动物死亡的生物因素，主要有以下两个原因。首先，

死因或年龄相关的病理学会为研究者提供环境是如何影响他们的动物模型的信息。死因或年龄相关的病理学应该是在动物中可遗传的，而不是环境污染物引起的。其次，全面的尸检 (necropsy) 和组化分析为该物种建立特定的年龄相关的病理学标准，以及帮助确定这些病理特征是否在人类可见。这些知识有助于其他研究者在之后的研究中选择合适的动物模型。



图 2.10　一个实验室屏障单元。屏障单元阻止大气污染物进入动物环境。（承蒙美国加州大学营养学系 Jennifer Ruhe 提供图片）

个人基因组学或将成为确定和应用衰老生物标志物的关键

在这一部分我们已着重强调每一个体的衰老速率是特定的，并且这种特性为建立衰老的生物标志物造成了很大障碍。即使设计非常完美的纵向研究，也不能确定出一个衰老的“正常”标志物。我们注意到衰老的速率可能取决于生命的早期，即胚胎发育过程，并且我们也关注在成年过程中出现的表观遗传效应是如何影响表型的。现有的证据一般认为衰老的表型最能密切反映一个或多个基因，这些基因在生命周期中（包括胚胎发育），在环境相互作用下是可塑性的。在第 5 章你会看到，生物老年学家开始利用动物模型鉴定在胚胎发育或早期生长发育过程中环境改变所致的基因和 / 或表观遗传作用，这些作用会影响寿命。在人类中鉴定和检测出**同源基因**（gene homolog，一个基因的 DNA 序列与另一个基因配对，即使是不同物种的基因）只是时间问题。一旦某个基因被鉴定出可能影响衰老的速率，之后我们将利用**个人基因组学**（personal genomic，个体基因型或表观遗传机制分析）来鉴定“衰老速率”基因或这些基因是否存在多态性，以及这些基因是否表达或受抑制。了解这些知识有助于保健专业人士个体化建议如何延缓衰老的速率。

个人基因组学目前逐渐被用于确定致命遗传性疾病发展的概率。个人基因组应用的局限性在于一次基因组学测序标价 10 000 ～ 20 000 美元。然而，专家认为在 10 ～ 15 年内价格会降到大众普遍能够接受的价位并使个人基因组学的应用成为可能。我们现在对于衰老速率的决定因素已经充分了解，那么通过现代科学技术——个人基因组学，在个体中确定能够测量衰老的可靠生物标志物将很快成为现实。

在群体中测量生物学衰老

在个体中测量生物学衰老，尽管是最有潜力能够准确测量的方法，但是是高度变异的，并且很难完成。相反，在群体中测量衰老的速率，相当容易实现并且差异很小。然而，种群衰老测量时的准确性较差，因为通常我们所描述的衰老速率指的是随着年龄增加种群的死亡率的改变。回想之前提到的衰老和死亡风险概念，尽管两者相关，但是仍不是完全相同的，尤其是繁殖后期的物种。另外，一个模式生物可能会死于非生物学衰老事件，如外伤或疾病，但是这种死亡仍会记录在我们统计计算物种寿命所用的数据集中。

利用死亡率在群体中测量衰老所存在的问题是否使该方法在生物学衰老研究中没有价值呢？绝对不是。群体死亡率在模式生物水平描述衰老的方法已经被沿用了200多年。其实，对一个种群最老年龄组的死亡率的分析已经改变了生物老年学家研究衰老和寿命的方法（参见该部分最后的讨论）。许多生物老年学家利用群体死亡分析的结果拓展和检验潜在的、能够预测个体衰老或分子水平衰老的假设。因此，你需要对死亡率的来历、应用和描述群体衰老的局限性有一个基本了解。

通过死亡率估计群体中的死亡数量

如果能够准确到群体的规模和死亡的数目，确定**粗略死亡率**（crude mortality），即不考虑年龄因素时整个群体的死亡率，是相当简单的（方程式2.1）。

死亡率

$$M=\frac{D}{P} \tag{2.1}$$

其中，D 为群体中死亡的数目；P 为群体规模。

这一死亡率（M）通常转换为标准衡量。例如，每1000个或100 000个个体中每年的死亡数，以便于描述或比较。

测量大多数国家的人口死亡数目会造成一些问题，因为法律规定只记录正常死亡数目。然而，特定时间的群体规模只能利用最近的人口普查数据来估计。在美国，每10年进行一次人口普查。为了减少估计群体准确规模相关的误差，人类的死亡率可以将实际死亡率适用于一个假设的人口规模得出的统计概率来计算。尽管人类的死亡率被认为是估计值，但是它们已经相当精确并且应该被认为是对一个群体死亡率的准确描述。

也可以在非人类的群体中确定死亡率。在实验室条件下测量寿命短的物种的群体规模和死亡数目是十分准确的，因此而得出的死亡率也非常准确。然而，寿命长的野生物种的群体规模和死亡数目很难测量。假设试图记录生活在美国的一种蝙蝠物种的群体规模和死亡数目，将是一项不可能完成的任务。因此，野生动物的种群统计学家通常把他们的工作局限在小的区域内，如2～3英亩（1英亩≈4046.856m^2）、饲养高密度的群体，然后推断一般群体的死亡率。

生命表包含死亡率、期望寿命和死亡概率的信息

生命表（life table）描述了一个种群在特定的年龄或年龄区间的死亡特征。生命表有两种类型。**同龄群生命表**（cohort life table）是记录某特定人群中的每一个人从进入该特定人群到最后死亡的实际过程。同龄群生命表对寿命短的物种、有准确出生和死亡记录的群体有用。在寿命长的物种的生命周期中随时关注活的出生组是不切实际的，包括人类。在这种情况下，现时或时期生命表就体现出它们的作用了。**现时生命表**（current life table）将一个群体当前的死亡特征应用到一个假设的出生组中，通常是 100 000（表 2.2）。然后，这些值被用来预测一个实际存在的群体的死亡率统计值，基于在单一时间点收集的数据。不论哪种情况——同龄群还是现时生命表，构建生命表中给出值的机制是相同的。生命表可以是完整的也可以是简易的。**完全生命表**（complete life table）被定义为时间间隔为一岁的生命表。利用所有其他年龄分组来定义简易生命表，如表 2.2 中所示的生命表。

表 2.2　美国总人口的简易生命表（2006）

1 年龄区间 $(x, x+n)$[1]	2 年龄区间的死亡概率 (q_x)	3 活到 x 岁的人数 (l_x)	4 年龄区间的死亡人数 (d_x)	5 年龄区间的生存人年 (L_x)	6 年龄区间起始的生存总人年数 (T_x)	7 期望寿命 (e_x)
0 ~ 1	0.006 713	100 000	671	99 409	7 770 850	77.7
1 ~ 4	0.001 138	99 329	113	397 045	7 671 441	77.2
5 ~ 9	0.000 694	99 216	69	495 891	7 274 396	73.3
10 ~ 14	0.000 822	99 147	81	485 587	6 778 505	68.4
15 ~ 19	0.003 214	99 065	318	494 627	6 282 918	63.4
20 ~ 24	0.004 998	98 747	494	492 532	5 788 291	58.6
25 ~ 29	0.005 033	98 253	495	490 029	5 295 759	53.9
30 ~ 34	0.005 583	97 759	546	487 470	4 805 730	49.2
35 ~ 39	0.007 389	97 213	718	484 380	4 318 260	44.4
40 ~ 44	0.011 381	96 495	1 098	479 916	3 833 880	39.7
45 ~ 49	0.017 264	95 397	1 647	473 118	3 353 964	35.2
50 ~ 54	0.025 576	93 750	2 398	463 087	2 880 846	30.7
55 ~ 59	0.036 064	91 352	3 295	448 955	2 417 759	26.5
60 ~ 64	0.054 578	88 057	4 806	428 979	1 968 804	22.4
65 ~ 69	0.079 166	83 251	6 591	400 600	1 539 825	18.5
70 ~ 74	0.121 699	76 661	9 330	361 363	1 139 225	14.9
75 ~ 79	0.195 009	67 331	13 130	305 372	777 862	11.6
80 ~ 84	0.302 509	54 201	16 396	230 960	472 489	8.7

续表

1 年龄区间 $(x, x+n)$[1]	2 年龄区间的死亡概率 (q_x)	3 活到 x 岁的人数 (l_x)	4 年龄区间的死亡人数 (d_x)	5 年龄区间的生存人年 (L_x)	6 年龄区间起始的生存总人年数 (T_x)	7 期望寿命 (e_x)
85 ～ 89	0.447 212	37 805	16 907	146 101	241 530	6.4
90 ～ 94	0.617 641	20 898	12 907	69 775	95 429	4.6
95 ～ 99	0.782 678	7 991	6 254	21 745	25 654	3.2
100 及以上	1.000 000	1 737	1 737	3 909	3 909	2.3

1. n 表示一个时间单元。

同龄群生命表，或是现时生命表，都由 7 列组成。由于生命表在全世界范围内都作为估计某个群体的死亡率的主要机制，列名和变量名称都是按照惯例标准化的。第 1 列是年龄（完全生命表）或年龄区间（简易生命表）。人类生命表中，除去第一个年龄区间必须使用 0 ～ 1 年之外，构建生命表的统计学家可以自行选择年龄或年龄区间；对于人类的数据，在建议生命表中习惯使用 5 年的间隔。第 2 列是死亡概率（q_x），也被称为年龄别死亡率。第 3 列是在年龄区间起始时假设的 100 000 大小的群组中活着的人数（l_x）。第 4 列是每一年龄区间内的死亡数目（d_x）。第 5 列是生存人年（L_x），代表每个年龄区间两个生日之间的群体生存的总时间（年数）。第 6 列是指生存总人年数（T_x），是在 x 岁尚存者在今后 n 年内的生存人年数。最后，第 7 列是人口的期望寿命（e_x）。**期望寿命**（life expectancy）是指活到当前年龄的人预期能够继续生存的平均年数。

生命表中含有的信息是统计学家的主要工具，并且对许多专业训练人员有参考价值，远远超出本书范围的应用。此处，我们关心的是死亡率怎样，主要是 q_x，以及从计算出的死亡率得到的曲线形状以便我们描述群体的衰老。附录中对生命表是如何构建的做了更详细的描述，包括更精确的定义和计算每个变量的方法。

年龄别死亡率呈指数上升

年龄别死亡率（q_x）是在衰老研究中的一个重要度量（方程式 2.2）。它的计算公式如下：

$$q_x = \frac{d_x}{l_x} \tag{2.2}$$

其中，d_x 为在特定时间内的人口死亡数；l_x 为活到 x 岁的人数；x 为年龄或年龄区间。

年龄别死亡率仅仅描述在特定时间内的死亡风险（概率）。例如，表 2.2 显示在 40 ～ 44 岁这一年龄区间内的 q_x 值为 0.011。这意味着在此年龄区间死亡风险为 1.1%。年龄别死亡率图使一生的死亡率更形象化。正如图 2.11 所示，在 1 岁和 70 岁间的死亡概率增加缓慢。但是 70 岁之后，年龄别死亡率以恒定的速度持续增加，直到整个群体全部死亡。

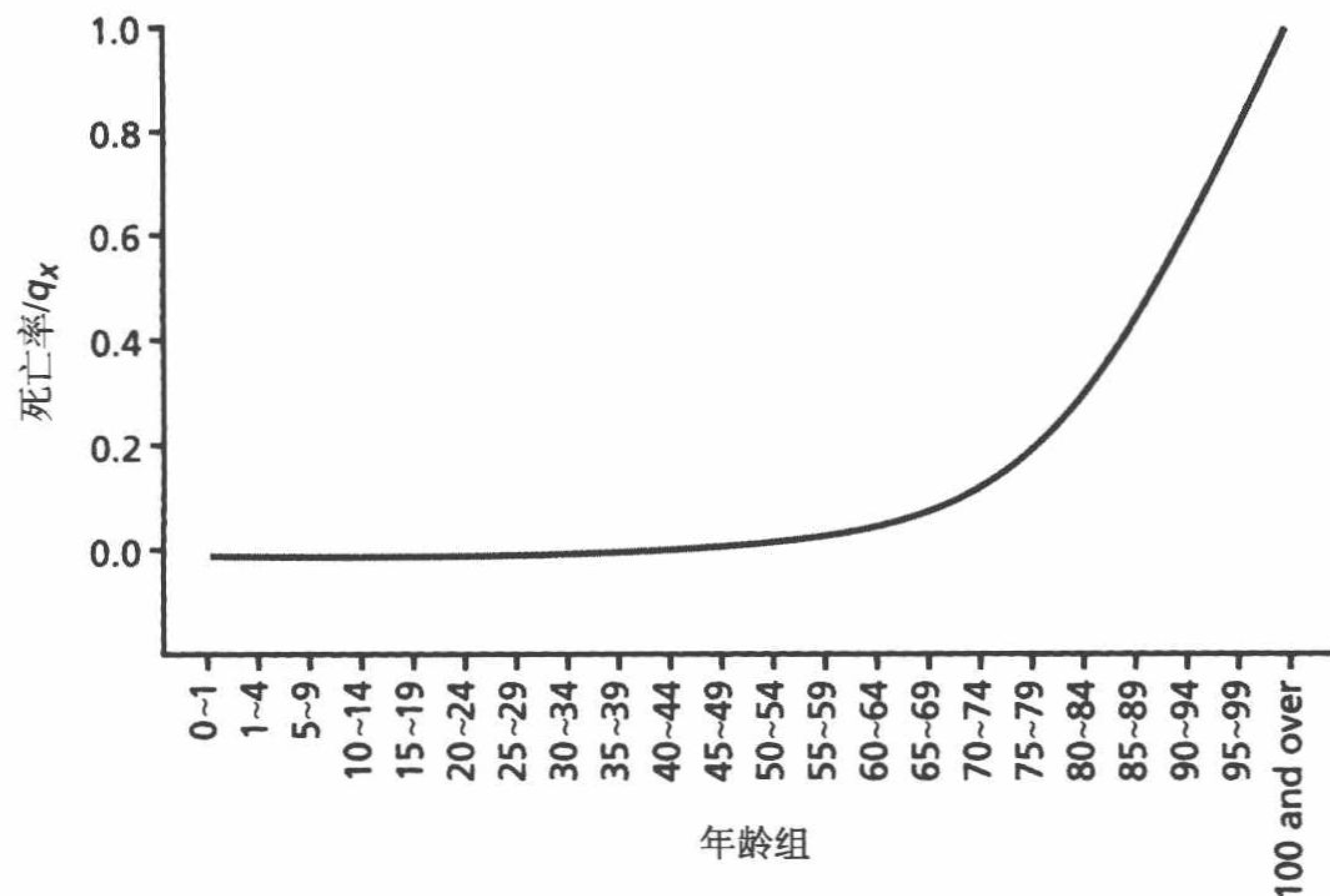


图 2.11 年龄别死亡率，q_x，美国总人口，2006。（数据来自 E. Arias, United States life tables, 2006, *Natl Vital Stat. Rep.* 58: 1-40, 2010. 经国家卫生统计中心许可）

年龄别死亡率图的形状呈指数函数。Benjamin Gompertz 在 1825 年注意到这个现象，并且年龄别死亡率在有大量活到生殖期个体的群体中加速。因此，这个描述群体死亡率的函数以他的名字命名，称为 **Gompertz 死亡率函数**（方程式 2.3）。

$$m(t)=q_x+e^{G(t)} \tag{2.3}$$

其中，$m(t)$ 为死亡率随着年龄在时间 t 的函数；q_x 为年龄别死亡率；e 为数学常数；$G(t)$ 为在时间 t 的 Gompertz 死亡率常数。

该方程经代数方法重新变换：

$$\ln m(t)=\ln q_x+G(t) \tag{2.4}$$

如图 2.12 所示，Gompertz 死亡率描述的是随着年龄增加死亡率恒定增加，从而为后来人提供生物学衰老的标志物。请注意 0 ～ 1 岁的年龄区间的死亡率不符合其他

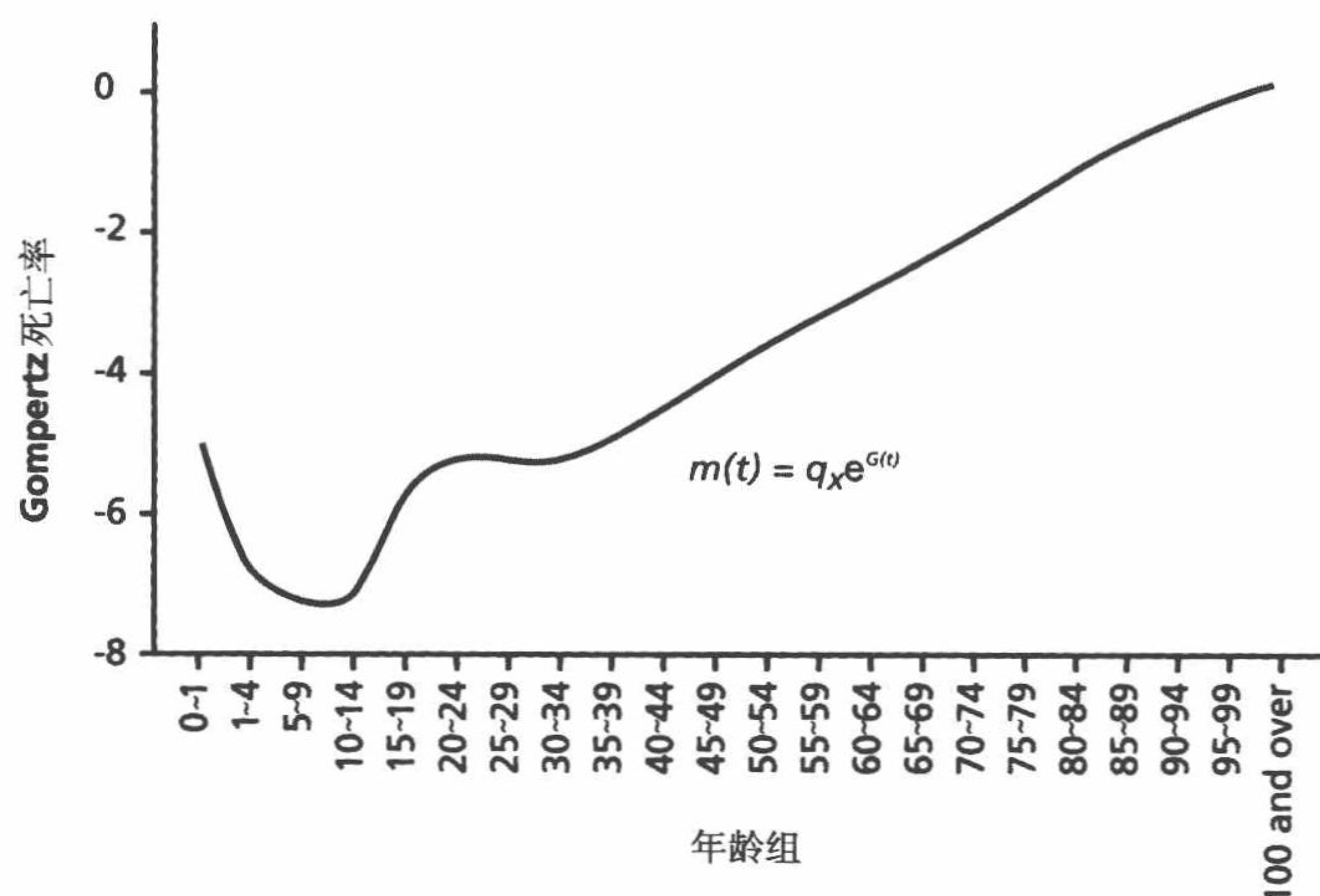


图 2.12 Gompertz 死亡率，*m(t)* 为美国总人口，2006。（数据摘自 E. Arias, United States life tables, 2006, *Natl Vital Stat. Rep.* 58: 1-40, 2010. 经国家统计中心许可）

年龄组的指数增长特点。对于人类，由于出生和婴儿时期的固有风险，个体从出生到 1 岁的死亡率定义为**婴儿死亡率**（infant mortality rate），并且比其他儿童区间的意义要大。婴儿死亡率对衰老的影响将在之后的章节进行讨论。我们也应注意，在 10 ～ 15 岁和 15 ～ 20 岁时死亡率有轻微的升高。老年医学家把这种升高归因于“我认为我是永生的”效果，因为男性从事高风险行为的倾向而导致死亡，这也被称为“愚蠢或睾丸激素冲击”。

非年龄相关性死亡能够影响死亡率

Gompertz 假设群体中的所有成员，即使是非常年轻的，都死于自然原因造成的**年龄相关性死亡**（age-dependent mortality），或是生物学衰老。然而，死亡可以有许多原因，包括意外或其他环境导致的创伤，比如感染，这些原因不属于生物学衰老。另外，目前对年龄相关性死亡的理解，大多数情况下并不包括青春期前的死亡。不是由于生物学衰老的死亡被称为**非年龄相关性死亡**（age-independent mortality），并且可以在 Gompertz 死亡率函数中作为一个变量。通常，只有在比较死亡率受不同环境因素显著影响的同一物种不同群体的死亡率时，非年龄相关性死亡率才被包括在 Gompertz 死亡率函数方程中，比如战争、感染和疾病等（图 2.13）。另外，大多数研究表明非年龄相关性死亡率在青春期前差异很大，而在不过度暴露于环境影响的稳定种群中变得恒定（图 2.14）。因此，Gompertz 死亡率函数的计算（方程式 2.3）通常不包括青春期前的年龄别死亡率的数据。换句话说，函数的计算以最低死亡率的数据开始，通常在青春期这段时间。

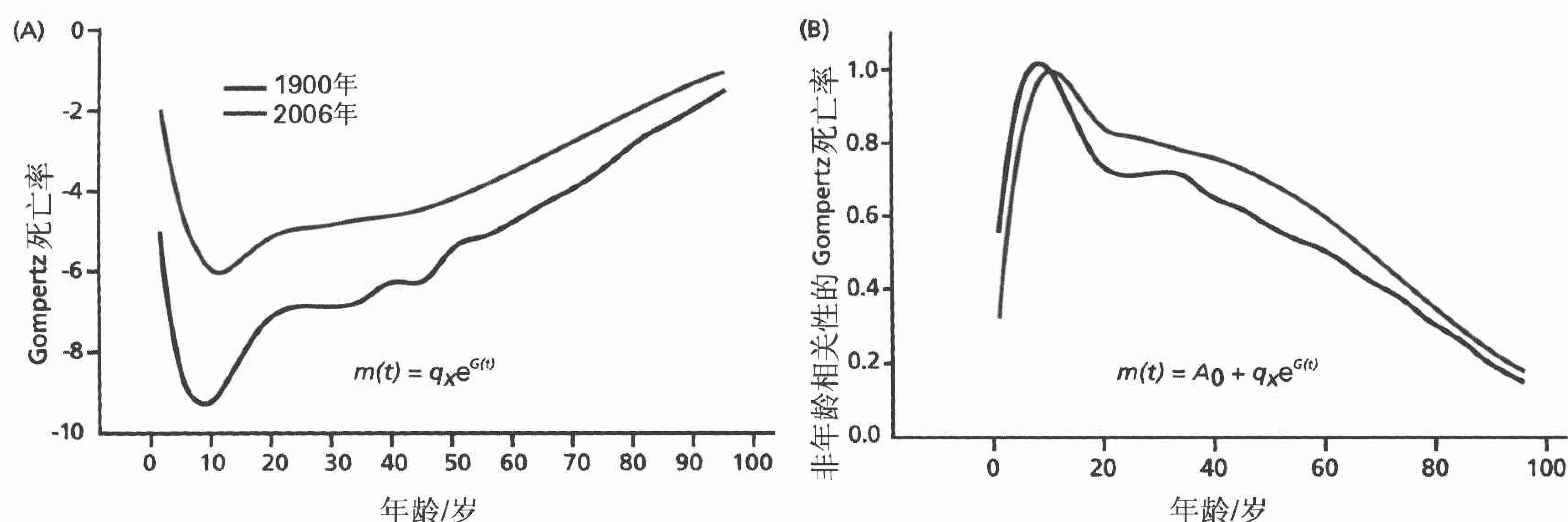


图 2.13 Gompertz 死亡率函数和非年龄相关性的 Gompertz 死亡率函数的比较。这些图显示了 1900 年和 2006 年美国的死亡率，通过标准 Gompertz 死亡率函数（A）和含有一个常数 A_0 的 Gompertz 死亡率（B）来绘图，其中 A_0 是加入的非年龄相关性死亡率（每个群体最低的死亡率被当作非年龄相关性死亡率）。注意图(A)中显示的寿命早期的死亡率的差异部分通过改正非年龄相关性死亡率消除。(数据摘自 F. C. Bell 和 M. L. Miller, 1900~2010 年的美国社会保障领域生命表 , Pub. NO. 11-11536, 华盛顿 : 社会保障管理局 , 2005; 数据摘自 E.Arias, United States life tables, 2005, *Natl Vital Stat. Rep.* 58: 1-40, 2010. 经国家健康统计中心许可）

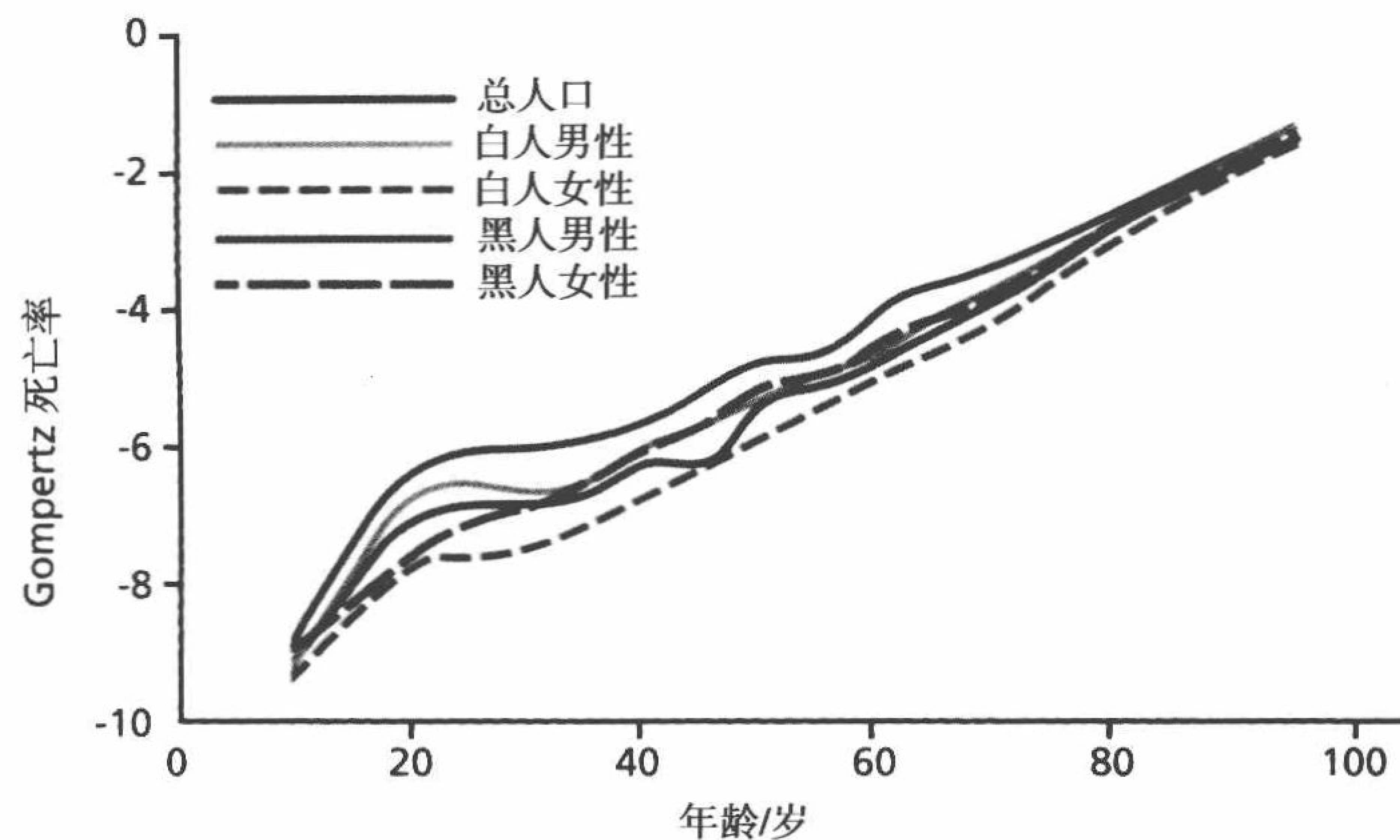


图 2.14　不同美国群体的 Gompertz 死亡率，2006。所有群体的最低死亡率出现在 10 岁时。尽管 4 个群体的死亡率在年轻时不同，但在 40 岁后死亡率相似。（数据摘自 E. Arias, United States life tables, 2006, *Natl Vital Stat. Rep.* 58: 1-40, 2010. 经国家健康统计中心许可）

由于年龄相关性和非年龄相关性死亡率之前已定义并且可以以数学方式处理，我们现在可以利用 Gompertz 死亡率函数来估计物种群体间或群体内的衰老速率，这些群体经历相同或不同的环境——社会经济状况、疾病治疗和污染等。许多统计学方法在**人口统计学（demography）**中被用来比较不同群体间的死亡率。就本文而言，形象化地测量 Gompertz 死亡率函数曲线的斜率为确定衰老速率改变提供了一种简便的方法。例如，图 2.15 所显示的假想 Gompertz 图，阐明了三种不同的依据死亡率分析的衰老速率。线 A 显示群体衰老十分迅速；线 B 接近衰老平缓的群体的 Gompertz 函数；水平线 C，斜率为 0，描绘了似乎不会经历衰老的群体的特点。现在假设一个群体的衰老速率接近线 B。如果我们在该群体中引入一种方法，这种方法可以治疗肺癌，那么我们在一段合适时间后在此利用 Gompertz 分析测量衰老速率。如果线 B 向线 C 方向改变，那么我们可以得出结论说我们通过治疗肺癌减缓了群体的衰老速率；如果向线 A 方向改变，那么我们可以得出结论说肺癌治疗会加快衰老速率。

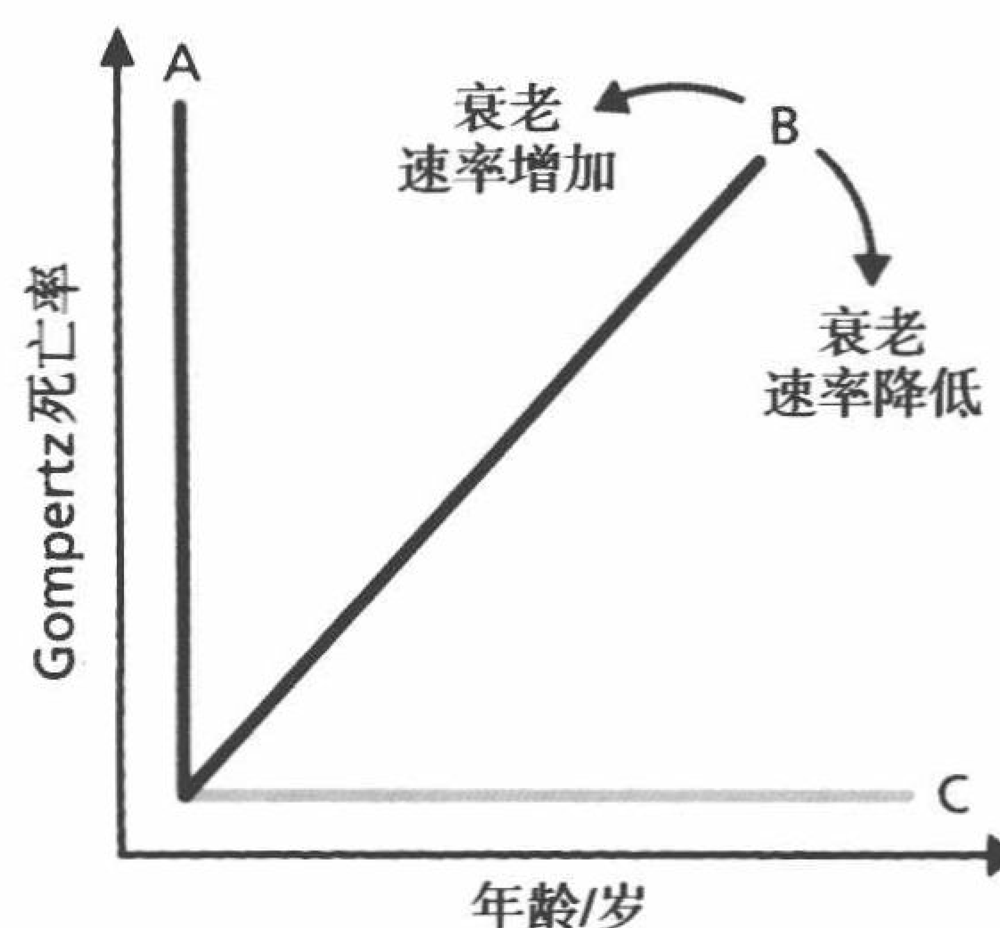


图 2.15　Gompertz 死亡率的斜面的变化为群体衰老速率的变化提供一个量度。随着斜面接近线 A，衰老速率增加；当斜线逐渐接近线 C，衰老速率降低。

死亡率倍增时间用以校正初始死亡率的差异

生物老年学家已经证明利用 Gompertz 分析测量单个物种的群体衰老速率是非常有效的方法。然而，尽管借助 Gompertz 分析方法比较不同物种的衰老速率是可能的，但是描述起来非常困难，因为群体规模、年龄别死亡率和最大寿命在不同物种间差异很大（图 2.16）。考虑到这些差异，一些人口统计学家开发了许多复杂的数学程序，包括许多不容易应用到所有物种的假设和技术。1990 年，Calab Finch 教授发现利用 Gompertz 分析进行物种间比较的困难可以通过简单计算**死亡率倍增时间**（mortality-rate doubling time，MRDT）来部分消除，也就是通过计算一个群体死亡率增加一倍的时间，如方程式（2.5）所示。

$$\mathrm{MRDT} = \frac{\ln 2}{G} = \frac{0.693}{G} \tag{2.5}$$

其中，ln2 为 2 的自然对数；G 为 Gompertz 死亡率常数。

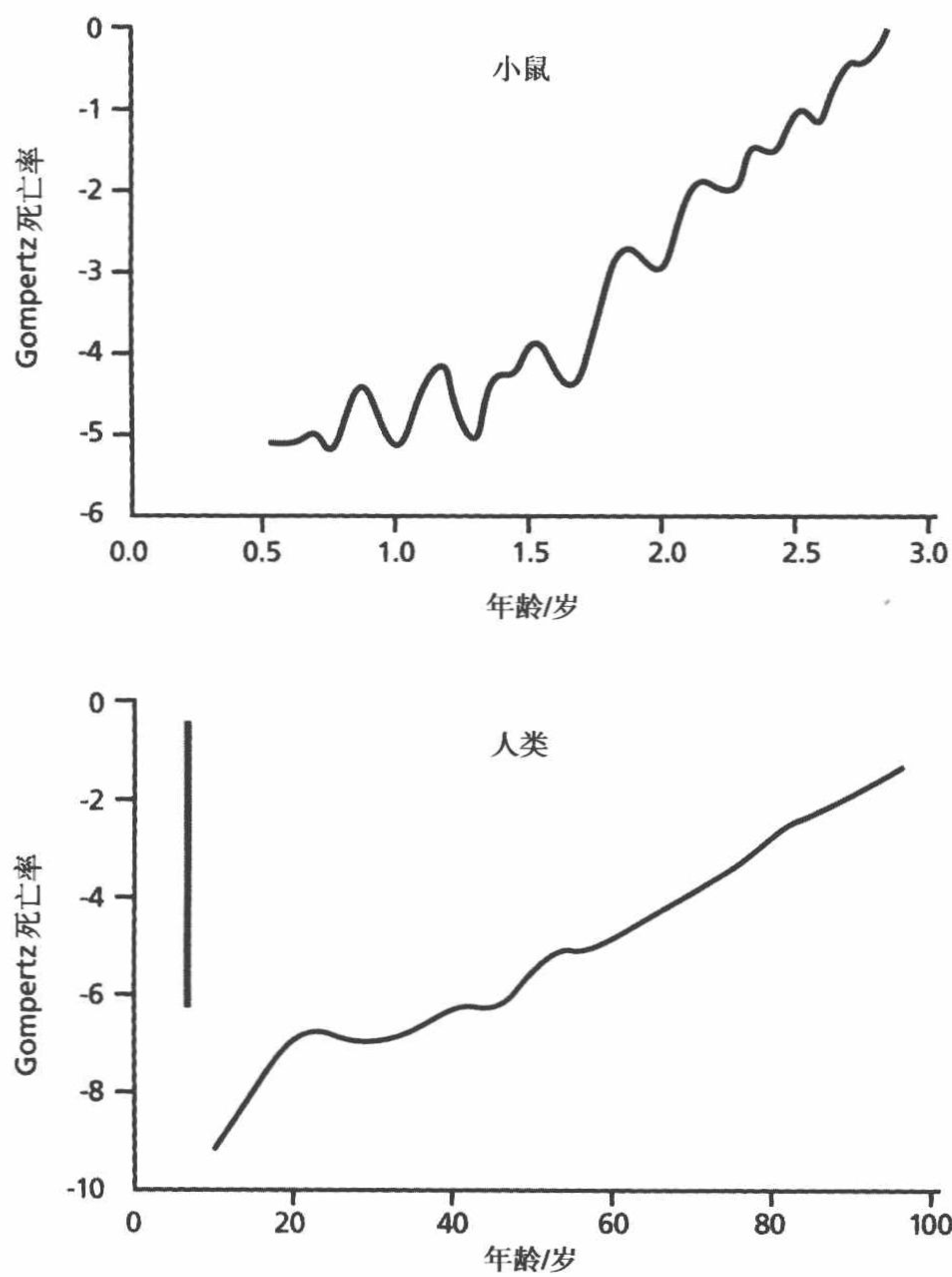


图 2.16　两个物种的 Gompertz 死亡率的比较。这些图显示了小鼠的某个群体和 2006 年美国总人口的 Gompertz 死亡率图。虽然小鼠规模小，造成数据有显著变量，但是注意在特定年龄（小鼠为 1.5 岁，人类为 20 ～ 30 岁）之后的死亡模式是相似的，并且衰老速率稳定。然而，非年龄相关性死亡率和最大寿命的差异使得在物种间的比较存在很大困难。如果我们按照人类数据相同的 x 轴比例尺绘制小鼠数据，数据将是在人类图中的红线。（核心数据来自 E. Arias, United States life tables, 2006, *Natl Vital Stat. Rep.* 58: 1-40, 2010. 经国家健康统计中心许可）

引入 MRDT 来分析衰老速率通常是检验个体衰老速率的假设的基础。例如，考虑一下表 2.3 中的人类、狗和蝙蝠的数据。最初死亡率（IMR）提示我们人类在生命的早期非常善于限制死亡率。蝙蝠由于是野生动物，不像人类那么善于保护它们的幼仔，这表现在较高的 IMR 值上。另外，蝙蝠的最大寿命大约是人类的 20%。如果在群体中只有这两个变量是衰老的生物标志物，一个合理的推论是 IMR 显著影响最大寿命。然而，需要注意的是，驯养的狗的 IMR 在人类和蝙蝠之间，但是最大寿命和蝙蝠相同。因此，IMR 似乎不能决定寿命。我们必须寻找其他答案来解释为什么不同物种间最大寿命存在差异。在分析中引入 MRDT 会帮助我们预见可能会发生什么。

表 2.3　不同物种的最初死亡率（IMR）、死亡率倍增时间（MRDT）和最大寿命

物种	IMR	MRDT/ 年	最大寿命 / 年
人类	0.0002	8	120
狗	0.02	3	10 ～ 20
实验小鼠	0.01	0.3	4 ～ 5
实验大鼠	0.02	0.3	5 ～ 6
蝙蝠	0.36	3 ～ 8	11 ～ 25
银鸥	0.2	6	49
火鸡	0.5	3.3	12.5
鹌鹑	0.07	1.2	5
果蝇	1	0.02	0.3
线虫	2	0.02	0.15
轮虫	6	0.005	0.10

尽管蝙蝠有很高的 IMR，它们的平均 MRDT 是 5 年，这暗示了它们比所观察的驯养的狗（平均 MRDT 是 3 年）的衰老速率缓慢。然而，我们必须考虑的一点是，驯养的狗通常会接受人类的健康护理和治疗。很可能是这个原因导致狗非年龄相关性死亡率降低，从而寿命延长。蝙蝠是野生的，由于捕食和疾病的影响而使生育寿命相当短。换句话说，与狗相比，蝙蝠有较高的非年龄相关性死亡率。尽管如此，MRDT 为 5 年的结果暗示，与狗相比，蝙蝠与人类的衰老速率更为接近。与衰老研究中常用到的物种小鼠和大鼠相比，蝙蝠的 MRDT 值更大。保证合适的环境条件有助于降低非年龄相关性死亡率，蝙蝠为人类估计影响个体衰老速率可能的原因提供了很好的模型。其实，许多实验室正在饲养蝙蝠来达到这一目的。

存活曲线近似于死亡率

通常，构建生命表和分析死亡率是非常耗时且复杂的。另外，死亡率的精确测定需要大量群体样本，对大多数生物学家来说有点奢侈。因此，生物老年学家利用更简单的**生存曲线**（survival curve）——一种生存情况随时间变化的图解表示法，来估计

群体的衰老速率（图 2.17）。

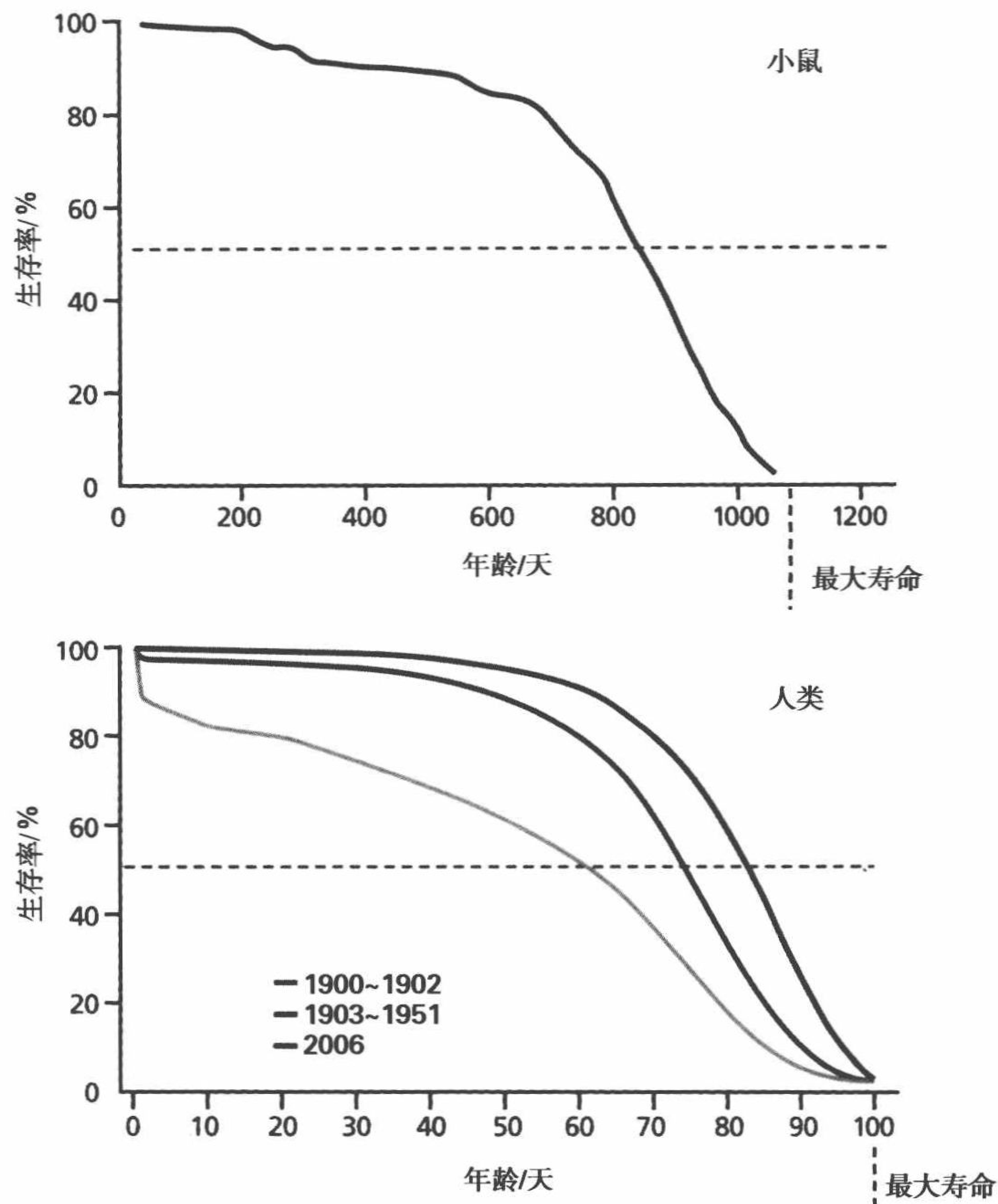


图 2.17 两个不同物种的生存曲线的比较。生存曲线由生命表生成（见表 2.2）。第 1 列（年龄）通过第 3 列（l_x）转化的寿命的百分率绘制。小鼠种群和 2006 年人口的生存模式相似，暗示在小群体中生存曲线是真实死亡率的很好的近似值。（核心数据来自 E. Arias, United States life tables, 2006, *Natl Vital Stat. Rep.* 58: 1-40, 2010. 经国家健康统计中心许可）

生命表中用到的衰老速率相关的一般假设也适用于生存曲线。其实，利用死亡率的对数来比较生存曲线的形状表明，随着自然死亡率的变化，生存曲线的形状也随之变化（图 2.18）。

构建生存曲线的数据也提供两个变量——平均寿命和最大寿命，这两个变量在生物老年学中广泛应用。**平均寿命**（mean life span）相当于群体寿命的算术平均值。**最大寿命**（maximum life span）反映的是群体中的最长寿个体死亡时的年龄。生物老年学家常常使用最后的 10% 的群体存活作为最大寿命的标志，因为生存曲线通常是由可计数的小群体得到的，并且几乎很少个体活到非常老。平均寿命和最大寿命对于影响生存曲线的形状的因素都有特殊的意义。

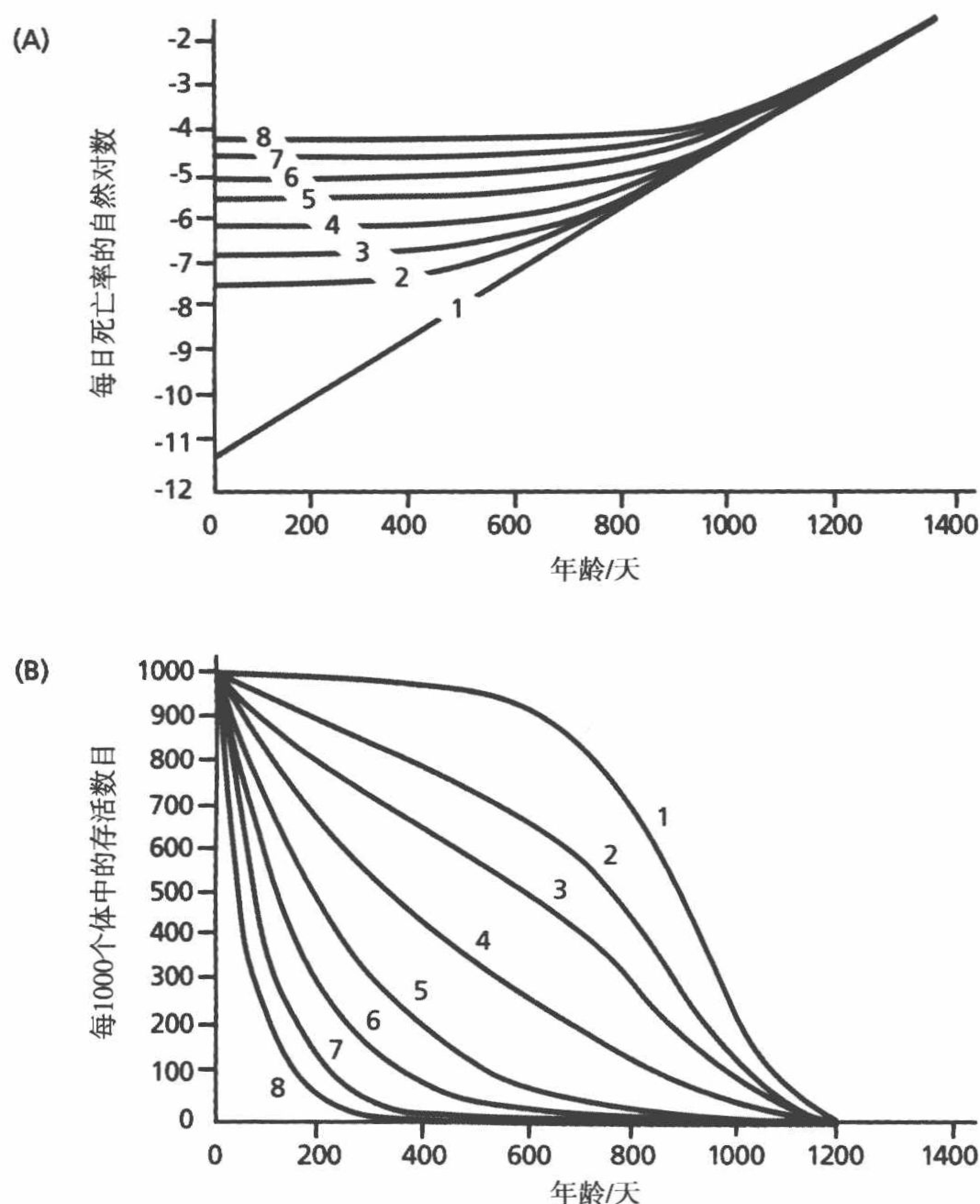


图 2.18 Gompertz 死亡率图和生存曲线的比较。（A）Gompertz 图。（B）生存曲线。两幅图中线上的数字代表相同的群体。例如，图（A）中的线 1 代表一个稳定衰老群体的死亡率，对应的，图（B）中的线 1 代表相同群体的生存曲线。随着 Gompertz 死亡率模式的变化，生存模式随之变化，表明生存曲线是死亡率的一个好的近似值。[摘自 G. A. Sacheer, 衰老生物学手册（C. E. Finch 和 L. Hayflick 编著）, 纽约 :Van Nostrand Reinhold 公司 , 1997. 经 John Wiley and Sons 出版社许可]

平均寿命是群体外源性衰老的量度。生物老年学家比较单一物种暴露于不同环境中和实验处理条件下的不同群体平均寿命，从而研究外在的因素是否影响种群的衰老速率。注意，如图 2.17 所示，第一个 50% 的群体死亡要经过很长一段时间才出现。换句话说，第二个 50% 的群体死亡所占寿命的时间百分比很短。因此，在发育成熟期，以及对这两个时期衰老的影响研究中，平均寿命是一个相对的量度。注意图 2.17 中所显示的人口早期的生存变化是如何改变平均寿命的。平均寿命的增加暗示某些外源性的干预措施延缓外源性衰老速率，并且使更大比例的种群进入衰老；相反，平均寿命缩短表明外源性衰老速率升高，并且较少的个体开始衰老。衰老的个体越少，关于最大寿命可能受选择性死亡影响的结论的可能性越大。

最大寿命为生物老年学家研究衰老的遗传和内源性速率提供了一些信息。在接下来的章节中你会学到期望寿命可能涉及成功繁殖筛选的基因，尽管这些基因还未被鉴定出来。因此，一些治疗和试验方法引起的最大寿命的任何变化都可以用来解释内源

性衰老的基础属性，并且很可能遗传模式已经被改变。注意在图 2.17 中所示的三个人口群体中的最大寿命是完全相同的，尽管生存曲线的形状不同。也就是说，最大寿命不受外源性衰老速率的影响。

生命末期死亡率的降低暗示着长寿基因存在的可能性

仔细审查图 2.17 中的生存曲线，发现这些群体的生命末期的生存率稍有增加。生存曲线尾端的速率的变化是一种常见现象，并且暗示生命末期死亡率可能会降低而不会继续保持恒定，正如 Gompertz 预测的那样。许多研究者已考察了这一可能性，并且发现如果生命末期剩余足够多的个体保证准确分析的进行，生命末期死亡率降低。最先发现这一现象的是美国加州大学戴维斯分校的 James Carey 教授。他利用 1 200 000 只地中海果蝇阐明了在老年期死亡率降低这一结论（图 2.19）。这些研究结果启示我们 Gompertz 死亡率函数不能准确地描述生命所有阶段的轨迹，并且不能准确地预测一个群体的最大寿命。

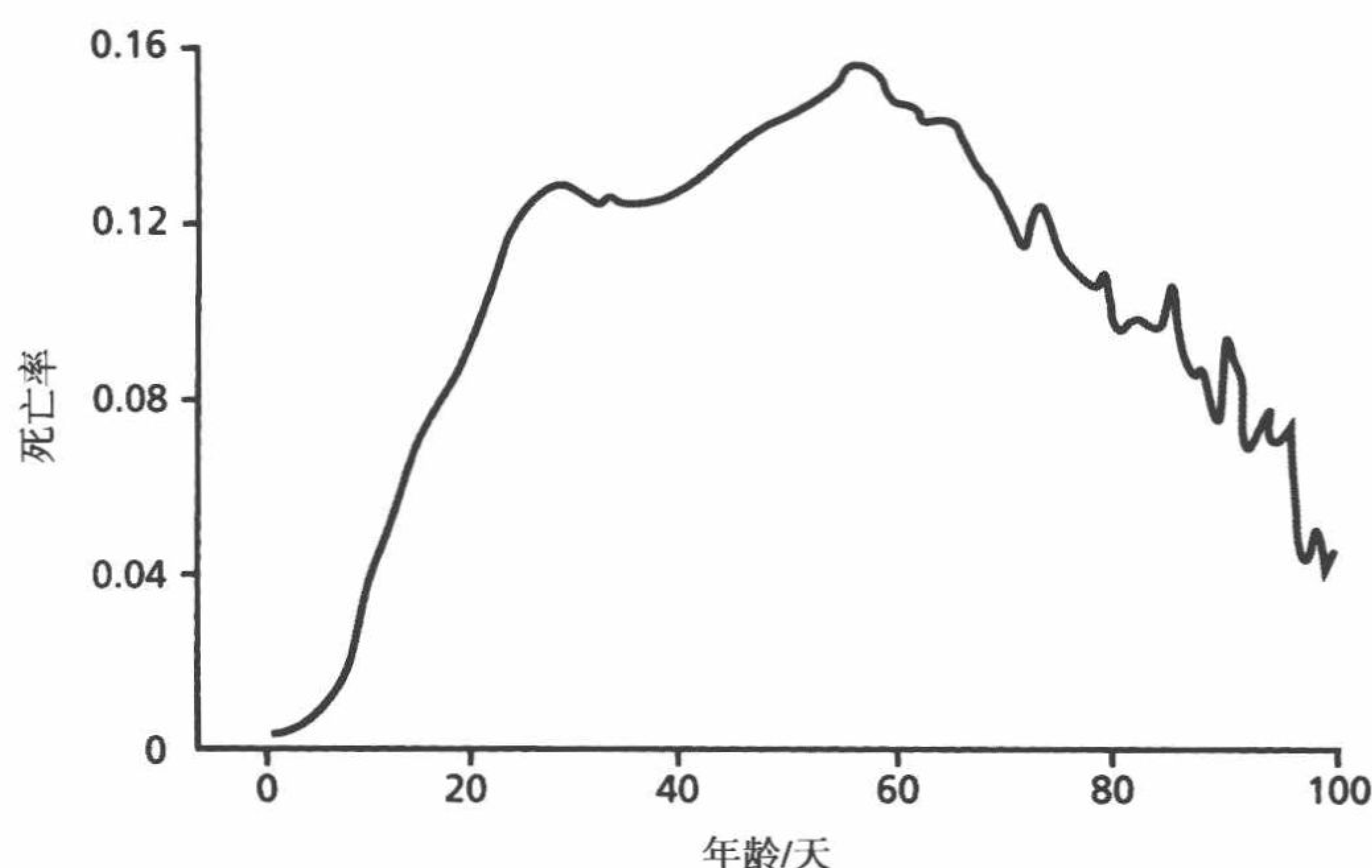


图 2.19　1 200 000 只果蝇的死亡率。从第 0 天到 20 ～ 30 日龄，实验条件下的群体的死亡率呈显著的指数增加，也就是说，很少是非年龄相关性死亡。然而，这一大规模的果蝇群体的分析表明，在生命末期死亡率下降，而不是像 Gompertz 预测的死亡率恒定。（摘自 J. R. Carey, P. Liedo 和 J. W. Vaupel, *Exp. Gerontol.* 30: 605-629, 1995. 经 Elsevier 出版社许可）

既然还未在任何已知会衰老的物种中观察到永生现象，那么最大寿命可能并不固定的发现是否有实际应用？也许未必。但是生命末期死亡率的降低对研究衰老的遗传和进化的生物老年学家有很大的理论应用。正如你将会在下一章所学到的，进化理论预测成功繁殖筛选的基因引发长寿，也就是说，基因决定寿命。果蝇的数据与进化理论一致，并且显示，与群体中的大多数相比，群体的一个子集有不同的寿命特征。既然寿命是由基因组决定的，由此断定果蝇的这一子集一定有不同的基因组允许它们活得更久并以不同的速率衰老。在果蝇中的该项研究为分子生物学家和遗传学家提供了理论基础，以用来检验能够改变寿命的候选基因的相关假设。

核心概念

- 生物老年学家习惯利用时间的推移作为表示年龄相关改变的标准测量单位。然而，尝试研究在特定的时间点可能观察到的年龄相关变化是否对生物学衰老有意义是很困难的，并且经常留下许多难以解决的问题。
- 由于我们与环境相互作用的不同，生物学衰老的速率是非常个性化的。
- 内源性衰老速率反映个体的基因型并且测量的精度相当高。外源性衰老速率是环境与基因型相互作用的结果，也就是说是表型的结果，有很多可能性并且很难测量。
- 基因表达的调控导致表型的产生，也会受到表观遗传效应的影响。
- 个体的表型差异随着年龄增加逐渐变大。随着年龄增加，表型变得越来越个体化。
- 最近研究报道衰老速率的轨迹在胚胎发育和早期生长发育过程中建立。
- 横向研究比较的是单一时间点不同年龄组的平均值。横向研究精确度有限，因为一些因素如内源性变量、群组效应和选择性死亡的干扰。
- 纵向研究显示年龄相关的生理功能的降低速率和时间是存在很大差异的。纵向研究还表明年龄相关的生理功能的衰退与时间呈非线性关系。
- 个人基因组学可能很快就会用来鉴定“衰老速率”基因是否存在，以及这些基因是如何表达的。
- 生物老年学家可以通过计算死亡率来估计特定群体的衰老速率。
- 生命表的数据可以粗略估计当前死亡率、年龄别死亡率（q_x）和个体的期望寿命（e_x）。
- Gompertz 死亡率函数，$m(t) = q_x \mathrm{e}^{G(t)}$，描述了群体的死亡率。
- 比较影响死亡的不同环境下群体间的死亡率，必须引入非年龄相关性死亡率的测量。
- 利用 Gompertz 分析来比较不同物种存在困难，因为存在群体规模、最初死亡率和最大寿命的差异，可以通过计算死亡率倍增时间 $\mathrm{MRDT} = \ln 2 / G$ 来部分消除。
- 生存曲线是生存率随时间变化的图解表示法，当构建生命表和分析死亡率不实用时，可以用来估计群体的衰老速率。
- 当年数据表明在许多种群中生命末期的生存率有轻微增加，暗示生命末期死亡率可能降低。

讨论问题

Q2.1 定义基因型和表型。两者中哪一个对内源性衰老速率影响更大？哪一个对外源性衰老速率影响更大？

Q2.2 哪些因素导致确定人类衰老的生物标志物存在困难？

Q2.3 思考如下关于衰老是如何影响听力的研究的实验设计。对象分为三组：20 ~ 49 岁、50 ~ 69 岁及 70 ~ 90 岁，这些人暴露于不同程度的声音中，然后比较他

们的听力。该例子属于横向研究还是纵向研究？解释群组效应和选择性死亡如何影响结果和结论。

Q2.4　在确定人类衰老的标志物时，纵向研究是否比横向研究更有效？为什么，或者为什么不？为什么利用纵向研究的参与对象进行横向研究会使选择性死亡和群组效应的影响降低？

Q2.5　请解释为什么人类衰老的生物标志物需要利用个人基因组学。个人基因组学是如何被用来改善衰老群体的健康的？

Q2.6　为什么利用实验动物来模拟人类衰老时老年学家应该关注动物的生殖期？

Q2.7　哪三个因素导致利用 Gompertz 模型进行物种间比较时存在困难？

Q2.8　思考图 2.20 中所示的两组小鼠的生存曲线。你认为哪一组小鼠有较低的衰老速率？为什么？每组的平均寿命和最大寿命大致是多少？

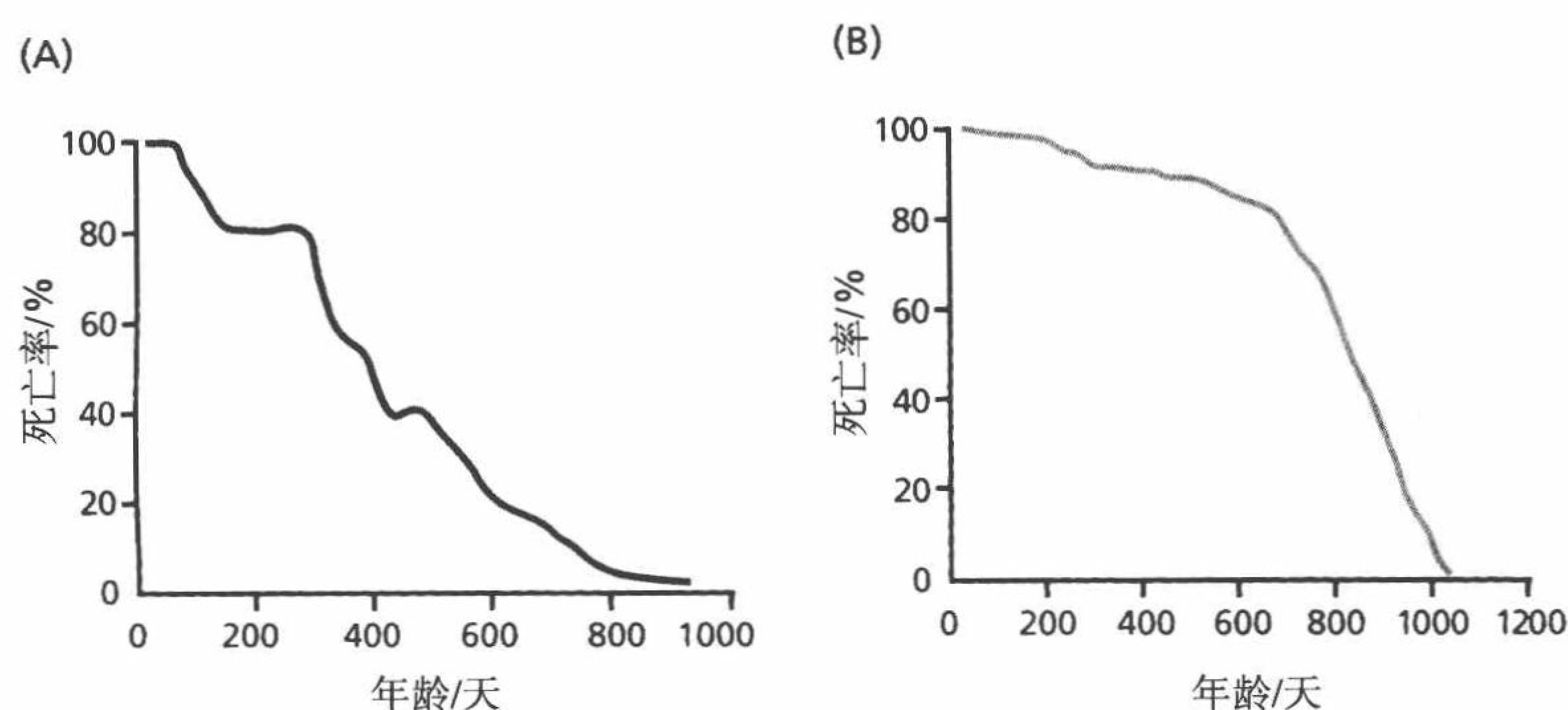


图 2.20

Q2.9　哪一个被认为是人类衰老的外源性速率的有效量度：平均寿命和最大寿命？为什么？

Q3.0　生命末期死亡率降低的现象如何支持选择性死亡的概念？

补充阅读

在个体中测定生物学衰老

American Federation of Aging Research.www. afar. org.

Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, et al. (1991) Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways diseases. *BMJ* 303: 671-675.

Barker DJ, Winter PD, Osmond C, et al. (1989) Weight in infancy and death from ischaemic heart disease.*Lancet* 2: 577-580.

Ferrucci L (2008) The Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA): a 50-year-long journey and plans for the future. *J Gerontol A BiolSci Med Sci* 63: 1416-1419.

Johnson TE (2006) Recent results: biomarkers of aging. *ExpGerontol*41: 1243-1246.

Khoury MJ, McBride CM, Schully SD, et al. (2009) The scientific foundation for personal genomics: recommendations from a National Institutes of Health-Centers for Disease Control and Prevention multidisciplinary workshop. *Genet Med* 11: 559-567.

McCartney N, Hicks AL, Martin J & Webber CE (1996) A longitudinal trial of weight training in the elderly: continued improvements in year 2.*J Gerontol A BiolSci Med* Sci51: 425-433.

Miller RA (2006) Principles of animal use for gerontological research. In Handbook of Models for Human Aging (Conn PM ed), pp 21-31, New York: Elsevier.

Newman AB (2010) An overview of the design, implementation, and analyses of longitudinal studies on aging. *J Am GeriatrSoc* 58: S287-289.

Ruggiero C, Metter EJ, Melenovsky V, et al. (2008) High basal metabolic rate is a risk factor for mortality: the Baltimore Longitudinal Study of Aging.*J Gerontol A BiolSci Med Sci* 63: 698-706.

Shock NW, Greulich RC, Andres R, et al. (1984) Normal human aging: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. www. grc. nia. nih. gov/blsahistory/blsa_1984/index. htm.

Strehler BL (1959) Origin and comparision of the effects of time and high-energy radiations on living systems. *Q Rev Biol*34: 117-142.

在群体中测定生物学衰老

Arias E (2010) United States life tables, 2006. *Natl Vital Stat Rep* 58: 1-40.

Carey JR (2003) Longevity: The Biology and Demography of Lifespan. Princeton: Princeton University Press.

Carey JR, Liedo P, Orozco D &Vaupel JW (1992) Slowing of mortality rates at older ages in large medfly cohorts. *Science* 25: 457-461.

Chiang CL (1984) The Life Table and Its Applications. Malabar FL: Robert E. Krieger Publishing Company.

Finch CE (1990) Longevity, Senescence, and the Genome. Chicago: University of Chicago Press.

Gavrilov LA &Gavrilov NS (1991) The Biology of Lifespan: A Quantitative Approach. Newark, NJ: Harwood Academic Publisher.

Gompertz B (1825) On the nature of the function expression of the law of human mortality, and on the mode of determining the value of life contingencies. *Phil Trans R Soc* 115: 513-585.

Motulsky HJ (2010) Comparing survival curves. InIntuitiveBiostatistics. Oxford: Oxford University Press, pp 210-218.

（梁亚茹　逯茂洋　译）

第3章　寿命与衰老的进化理论

“如果没有演化论的光芒照耀，生物学中的一切理论将变得苍白无力。”

——Theodosius Dobzhansky，生物学家（1900—1975）

查尔斯·达尔文为人类提供的一种新的思考方式永远地改变了我们对生命的理解。达尔文提出，大自然本身对我们看到的地球上数不胜数的物种形成起到了决定性作用。他的自然选择进化论绝大部分至今仍然未被改变，并且该理论在1858年7月1日英格兰林奈学会的一次会议中首次被提出的150年后，依然处于生命科学所有发现的理论核心地位。

达尔文在《物种起源》一书中展开了他的自然选择进化理论。在这本著作中，他描述了一个种群中个体特征的多样性如何为地球上生命种类的多样性提供原材料。因此，老年学研究者们会顺理成章地去寻找合适的进化学理论，以期为繁殖后寿命的延长、老化、衰老和寿命的成因建立生物学的理论基础。

在本章节中，我们考察进化理论和进化生物学如何被运用于解释我们如何衰老以及衰老的原因。我们将从简短地回顾与寿命和衰老相关的进化理论的历史发展开始，继而细致地探索一些现代的进化模型。

寿命与衰老的进化理论基础

寿命与衰老的进化理论深深扎根于进化生物学的基本概念中。在这一部分，我们将简要地探究普通进化理论中对寿命和衰老进化模型的发展有重大影响的若干问题。

魏斯曼使体细胞与生殖细胞得以区分

直至1882年达尔文去世时，自然选择进化理论仍未被生命科学界完全接受。尽管当时大多数的生物学家认同达尔文是对的，但该学说依然存在很多漏洞从而妨碍了它被大家完全接纳。其中一个问题就是：个体特征是如何代代相传的？在达尔文的时代，大多数科学家认为体细胞直接将遗传性状转入生殖细胞或称**配子**（gamete）。直到伟大的德国科学家魏斯曼（1834—1914）证明后才确立了我们现在将体细胞与生殖细胞分开的概念，这也为衰老学说提供了基础。魏斯曼在实验中，将未到生育年龄前已经切掉尾巴的两只小鼠配对，连续繁殖并重复该实验多达22代，每对小鼠产下的幼崽都有尾巴（图3.1）。这个实验表明体细胞与性细胞并不会沟通信息，并且只有生殖细胞能

将遗传物质传递给下一代。

体细胞与生殖细胞间的分离使魏斯曼明白了在生物体中存在分工：体细胞的存在仅仅在为生殖细胞提供支持，而生殖细胞的功能是传递遗传的“原料”。基于这个证据，魏斯曼提出体细胞的工作是保证个体能够活到足够生育的年龄。一旦这个工作得以完成，体细胞就不再被需要了，接下来机体就会走向衰老和死亡。正如你将在下文看到的，魏斯曼对衰老的猜想为之后被称为“权衡假说”的理论奠定了基础，该理论提出，成功的繁殖对个体产生的消耗具有致死性。

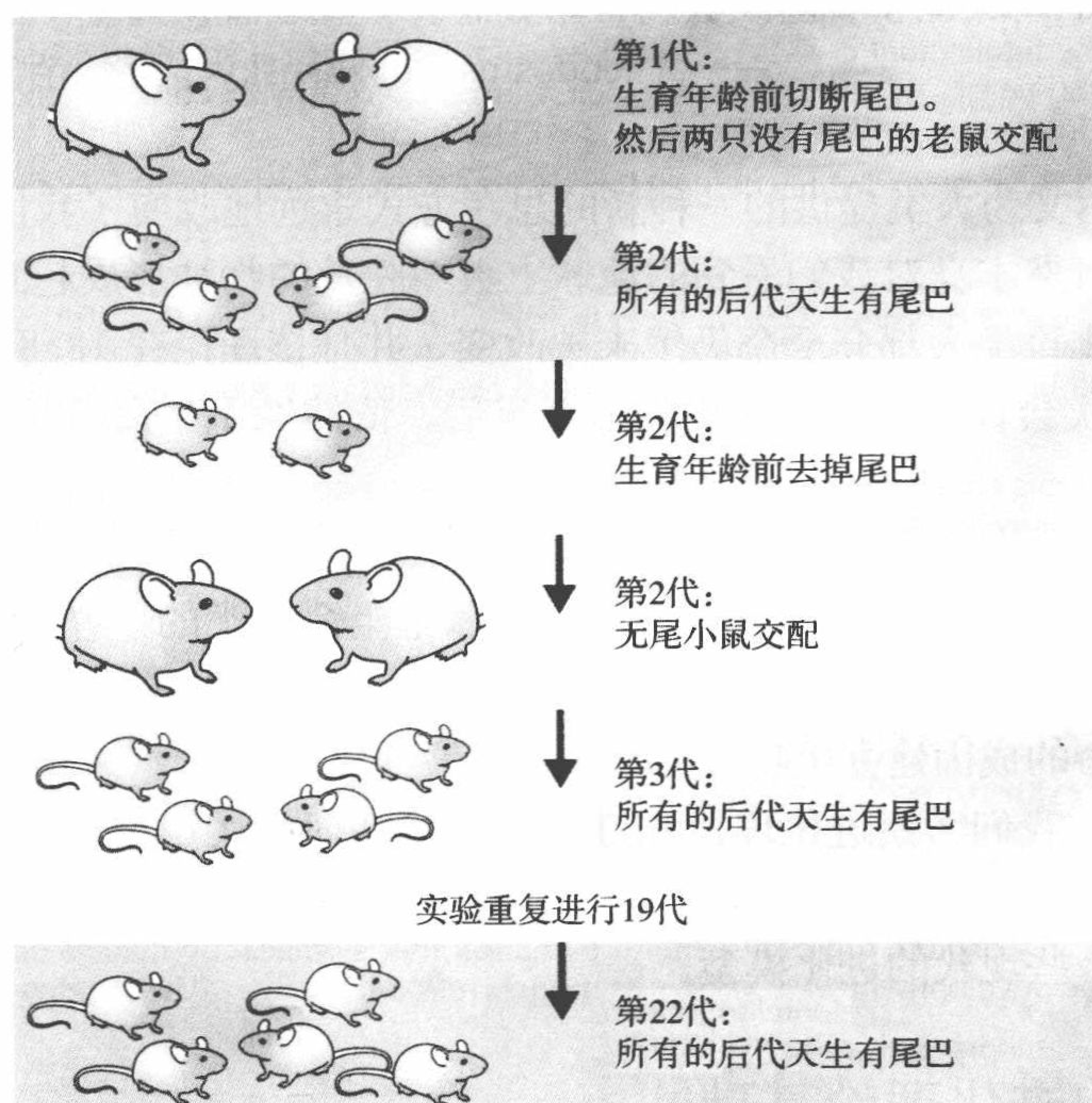


图 3.1 魏斯曼的实验明确了生殖细胞（性细胞）与体细胞（身体细胞）要分开讨论。魏斯曼发现在开始繁殖之前将小鼠的尾巴去掉，不会对其后代尾巴的长度和外观产生影响，这样的现象代代相传。

魏斯曼提出衰老是一个非适应性特征

在魏斯曼首次撰写与进化和衰老相关的课题时，他表述如下：

……在对生命时长的调节问题上，物种的利益比个体的利益重要，这一点只要统观一下自然选择的过程就显而易见。对于某一物种来说，个体存活时间的长短并不重要，重要的是个体需要延续该物种。这就是繁殖，或称为有效地产生足够数量的新个体以补充该物种死亡的数量。只要个体完成了这个补偿工作，它对物种便丧失了价值，它已经尽到自己的职责并将会死去（Weismann, 1891）。

魏斯曼这一早先的论述提出，衰老是缘于自然选择，作为一种积极的适应从而为物种的利益服务，这个笼统的概念被称为**种群选择**（group selection），也就是说，选择发生在群体水平而不是个体水平。魏斯曼最初相信衰老是选择性淘汰掉老的群体和

不再具有繁殖能力的个体，而它们仍继续使用有限却有价值的资源，如食物和水。淘汰种群中那些无法对物种延续有帮助的非繁殖期的成年个体，可以使资源有倾向性地分配给种群中处于繁殖活跃期的个体，这样保留下的种群**适应性**（fitness）将增强。

魏斯曼的逻辑显然有问题，淘汰非繁殖期老年个体可以保护种群利益，这是个普遍存在的误解。分子进化学研究的证据已经毋庸置疑地肯定了个体，或者更精确地说是基因，才是适应性的核心，这恰恰是达尔文最初的观点。只有处于繁殖活跃期的个体才能够影响基因组的构成，并且它仅仅受"存活到繁殖年龄并延续基因"的需求所驱动。换言之，基因并不会"知晓"之后的事，种群需要自己来淘汰衰老个体。事实上，现在已有证据表明更年期（生殖衰老）和生育后寿命的延长可能是提高适应性的一种适应（信息栏 3.1）。

魏斯曼及时意识到他最初的"种群选择作为衰老理论基础"这一观点有悖于达尔文提出的"自然选择依靠某一物种中个体特征多样性发挥作用"的假设。魏斯曼不得不在反对达尔文的自然选择学说和修正自己的衰老进化学理论基础这二者中做出选择，他选择了后者。魏斯曼系统地阐述了他的新理论，该理论的思想基础是：一旦某一特征对某一个体来说变得无用，自然选择不会主动去除或保持这一特征。魏斯曼回溯了"繁殖后阶段对生物体没有价值"的看法，因为大多数衰老引起的身体问题发生在繁殖之后，衰老的特征既不会增加也不会降低适应性，所以衰老和老化对自然选择是中立的。魏斯曼将这样的特征定为**非适应性特征**（nonadaptive trait）。衰老的中立性使魏斯曼既可以保留他的"繁殖后阶段对多细胞生物无用"的看法，同时也可以坚定地维护达尔文的观点。

每当我们用达尔文对多样性和适应性的观点去看那些中立的及非适应性的特征时，不免产生困惑。这样的困惑无疑是我们仅仅关注自然选择，并将其作为进化的唯一推动力而产生的。甚至达尔文自己也认为如果没有自然选择的力量，这些特征将固定不变：

> 多样性既没用也没害（对繁殖来说），且不会被自然选择所影响，它或许是物种多样性的一个变动的元素，又或者将固定不变。　　（达尔文，1859）

因此，衰老的出现对繁殖不产生影响。正如你下面将看到的，衰老的中立特征可能是"为繁殖优势服务的基因"的副产物，又或者是老龄群体的基因随机表达，魏斯曼对非适应性衰老的看法为这些理论建立了基础。

信息栏 3.1　祖母假设和雌性寿命

纵观历史，人们始终将祖母看作一个大家庭中极其慈爱的成员，她给予孙辈很多关怀。很多研究文化的人类学家相信祖母和孙辈的关系是人类区别于包括灵长类在内的其他物种而特有的。一些人类学家提出，孙辈与祖母的关系超越了一种简单的情感联系，并可能在人类寿命的进化发展中扮演重要角色。**祖母假设**（grandmother hypothesis）提出，在早先的社会中，祖母对孩子的照料使女儿能够拥有更多的孩子，这样增强了物种的适应性。祖母活的时间越长，她的女儿能拥有的孩子就越多，适应性也就越强。长寿，至少说是人类生育后寿命的延长是被选择的，因为它对繁殖的成功有帮助。

祖母假设是乔治·威廉姆斯理论的延伸，该理论提出更年期可能是增强整个物种适应性的一种适应。威廉姆斯提出，在进化的历史上，年龄更大的母亲在孩子出生过程中死亡的风险更大，这样就无法养育它们幸存的孩子，而这些后代的死亡将导致物种适应性的下降。但是，如果年龄更大的女性由于更年期在生理上无法生育，这些年长的母亲可以把注意力放在为已有的后代提供资源上。与此相似的，祖母假设提出更长的繁殖后寿命逐渐形成是因为祖母帮助她们的女儿抚养年龄较大的后代。这会使母亲可以将更多的资源集中于那些仍完全依赖母亲的较小的后代身上。祖母对于她们孙辈的存活很重要，因此更长的繁殖后寿命增强了适应性。

科学研究给出的18世纪和19世纪的图表数据可以大体上支持祖母假设。研究人员选择了若干衡量适应性的指标，包括：①母亲拥有更多后代；②母亲生育更早且更频繁；③母亲的生育间隔更短。研究人员发现孙辈的数量与祖母的寿命直接相关（图3.2）：祖母的年龄越大，她的孙辈就越多。研究人员还发现，当祖母与她的女儿生活在同一居所并对她的孙辈提供照料时，相比于没有祖母的家庭，适应性指标会提高。基于这些研究，文章的作者得出结论："我们的结果为'雌性动物繁殖后寿命延长是对环境的适应'这一假设提供了有力的支持。据我们所知，这是首次明确雌性育龄后继续存活对增加适应性有益"。

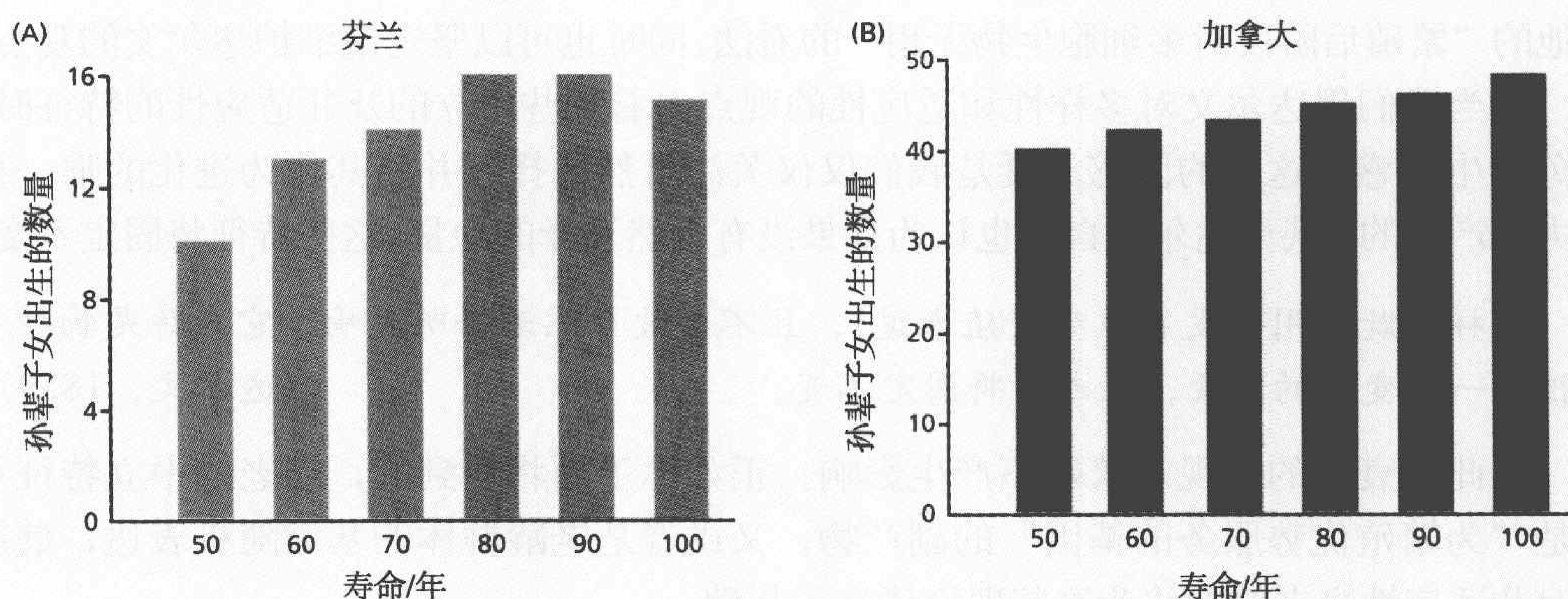


图3.2 女性寿命和孙辈孩子的总数之间的关系，对下一代的成长有贡献。（A）图中所示是芬兰（1702~1823年）的数据，（B）图中所示是加拿大（1850 ~ 1879年）的数据。每组人群数据斜率的上升值，等于生育后活过50岁的女性每十年多两个孙辈子女。（摘自 M. Lahdenpera et al., Nature 428:178-181,2004. 经 Nature Publishing Group 的允许）

其他的研究尚未发现物种的适应性存在"祖母益处"，但是已有研究表明祖母对她女儿的孩子给予照顾会缩短生育间隔。如果祖母能够照顾新出生的孩子，母亲就能够生育得更快，并且相比没有祖母照顾的女性，她们会拥有更多的孩子。更多的孩子意味着更强的适应性，而生育间隔短迟早会在群体中显现优势。

祖母假设很吸引人而且有科学可信度。但是，在这个假设被广泛接纳之前仍有一些问题有待回答。首先，在进化史上生育后寿命长的女性是否多到可以使适应性增强？回顾一下第2章中提到的历史上的平均寿命始终在35 ~ 40岁左右，只有少

于2%的人能够活过60岁。在没有祖母的家庭中出生的孩子数目会大大超过有祖母家庭的孩子数目。因此，**选择压力**（selection pressure）——改变个体基因组成的事件（在此即指祖母提供照料），对于控制生育后寿命延长或增强寿命的基因来说，可能达不到影响基因选择的强度。

其次，有没有可能年长的雄性和雌性的兄弟姐妹对尚未独立的孩子提供照料呢？如果是这样，比如年长的其他亲属主要照顾孩子，那么对寿命基因的选择压力就不止是薄弱的，而是不存在的。根据史前时代种群中老年人的稀缺性判断，对尚未独立的孩子提供照顾的任务更有可能会落在年长的亲属身上，而不只是一个祖母。最起码，照顾尚未独立孩子的人存在多种可能，这点是需要考虑到的。

最后，家庭的结构和责任分工是怎样的？早期社会绝大多数都是父系氏族的，是雄性而不是雌性提供最重要的照顾工作——为尚未独立的孩子获取食物。祖母可能会对尚未独立的孩子提供感情上的、护理性的和姑息性的照顾，这的确是个很重要的工作，但与生命必需的食物相比就不明显了。没有雄性为家庭提供食物，就不可能有祖母，那也就没有了假设的基础。

毫无疑问，纵观历史，祖母在照顾孙辈上扮演了重要的角色。在进化的历史上，甚至有可能祖母在抚养孩子上的投入更多，才使她们的女儿拥有更多的孩子。数量更多的孩子是否会提高物种适应性并最终产生繁殖后寿命长的适应性特征，这仍需观察。支持祖母假设的数据既不广泛也不具说服力，它们所依赖的仅仅是相关的而不是因果的分析。但是，我们不该忽视任何一个至少有部分支持性研究存在的假设。在支持性的数学模型和可控的实验室研究帮助下，我们可能发现祖母的重要性不仅仅是能够准备一顿丰盛的晚餐而已。

种群生物学家开发出计算种群增长的逻辑方程

孟德尔的遗传定律直到20世纪初才被正式地引入到进化理论中。因此，无论是达尔文还是魏斯曼，都没能将孟德尔的发现融入自己的理论。孟德尔在达尔文自然选择基本原则的前提下，为“多样性如何在某一物种中出现”提供了答案。根据孟德尔的理论，多样性的出现是因为某一特定基因的**等位基因**（alleles，也就是不同版本的基因）从父母传到后代之后可能产生了些许不同。接着问题来了，“这些等位基因以怎样的速度和怎样的机制变成在群体中占具主导地位？”针对这些问题的研究兴起了一种进化学分析的新形式——**种群遗传学**（population genetics），一种关注群体中等位基因多样性来源的科学。

衰老和寿命的进化理论依赖于一些种群遗传学的基本原则，从而更好地解释在群体中“寿命如何被物种基因组中增强生殖功能的等位基因频率所影响”。要了解如何决定群体中一个等位基因出现的速度，首先需要理解基本的**生殖潜力**（reproductive potential，一个物种在最优条件下繁殖的相对能力），即种群增长。单细胞的物种（如酿酒酵母）、简单的多细胞生物（如秀丽隐杆线虫），以及在培养基上生长的、来自多

细胞物种的细胞——所有这些都将被用来理解衰老和长寿的机制。尽管酿酒酵母、线虫和培养基上生长的细胞的繁殖机制不同，但它们有相似的生长模式。这类生长模式对群体的寿命会产生显著影响。

简单生物体的种群生长速率反映的是出生率减去死亡率，称为**自然增长的固有速率** r（intrinsic rate of natural increase）。然而，所有物种的繁殖和生长，或简单或复杂，都会被食物、空间和温度等显著影响种群增长和生殖潜力的环境因素所约束。这些加上其他的一些约束条件统称为**种群承载能力** K（carrying capacity of a population），或者说是由于环境因素对种群大小产生影响的约束条件。这些概念被用于 **Verhulst-Pearl 逻辑方程**（Verhulst-Pearl logistic equation）公式（3.1）来描述任何种群的增长，尤其是那些很少被迁移率影响或在高度控制条件下保持稳定的群体。

$$\frac{dN}{dt} = rN\frac{(K-N)}{K} \tag{3.1}$$

其中，N 为种群大小；r 为自然增长的固有速率；K 为种群承载能力。

从图 3.3 中可以看出约束条件是如何对简单生物体生长和繁殖产生影响并最终影响基因选择的。培养的初始阶段细胞群体的生长是缓慢的，只有一小群“母细胞”。随着细胞群体数目的增长，生长速率也增加，因为有更多的“母细胞”会产生后代。这一阶段，种群的生长动力几乎全部来自自然增长的固有速率，因为食物是充裕的，空间也是足够的。随着食物供给和空间逐渐萎缩，繁殖速率变缓，同样，种群增长变缓。最终，维持种群数量所必需的空间和食物耗尽。如果更多的食物和空间不能供给得上，细胞种群将走向衰老和死亡。这个种群生长的逻辑公式在我们第 4 章讨论复制性衰老时显得尤为重要。

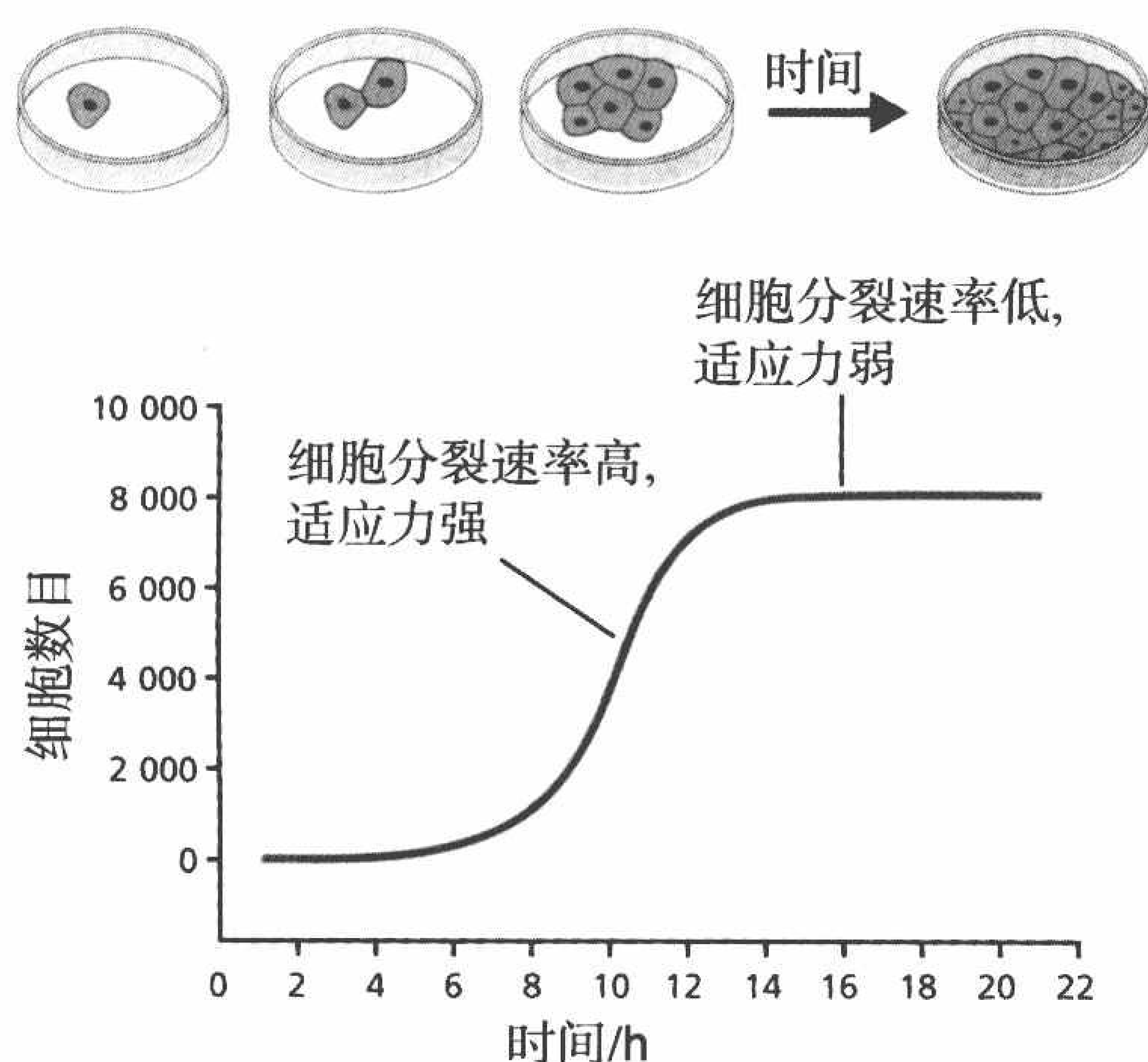


图 3.3　根据 Verhulst-Pearl 的逻辑方程得到的假想的细胞群体增长图。在这个细胞群体中，表现出的约束群体增长的条件是空间（培养皿的大小）及食物。请注意高适应性阶段发生在培养早期，也就是细胞分裂最旺盛的时候。低适应性阶段发生在晚期，此时群体增长变缓继而进入平台期。

这个简单的例子说明了种群遗传学的一个基本原则，它对衰老和寿命的进化有着至关重要的作用：仅仅根据正在进行繁殖的个体数目来看，在繁殖速率高的年龄阶段

具有最高水平的达尔文式适应性；随着繁殖变慢，适应性下降。因此，如果等位基因传递的特征对存活和繁殖来说更加重要，它将比传递寿命特征的等位基因优先被选择。这个重要的概念帮助了种群遗传学家们明确阐述“为存活选择的基因是如何同样地决定生命时长”的理论。

种群年龄结构描述了复杂真核生物的达尔文式适应性

更高级的真核生物不会像之前我们举的例子中那样严格地被环境条件所约束。复杂的真核生物具有迁徙性，这使得动物们可以去寻找食物和水，热天可以找阴凉处，冷天可以转移到保暖的庇护所。因此，对于复杂的真核生物，迁徙性就意味着环境约束或者说 K 因子是多变的。要想确定等位基因在 K 因子多变的复杂真核生物中以怎样的速度固定下来，需要一套比简单生物体逻辑公式更复杂的公式。这些公式描述了一个群体在存活寿命中的任何时段对后代的繁殖贡献，或者说是种群的适应性，这就建立了被称为**年龄结构分析**（age-structure analysis）的方法。

年龄结构分析可以用于确定一个群体中某一特定年龄群体是否对自然选择做出贡献。它也可以被拿来回答如下问题：“在什么年龄的个体最有可能将对物种生存有利的特征传递下去？”当知道特定的等位基因在什么时间最有可能被选择时，就为自然选择过程中是否发生老化、衰老及寿命延长提供了信息。

在第 2 章中存活率计算（l_x）部分已经介绍了年龄结构分析的概念，应用的是生命表格中的多变性。作为适应性的组成部分，存活率预测了在一个特定的年龄群体中有多少个体是能够繁殖的。因为存活率会随着繁殖的进行而下降，所以看上去适应性也在下降。为了计算一个群体中实际的适应性，我们需要将繁殖速度的指标纳入在内，这种指标被称为**繁殖力**（fecundity，m_x）。

在进行年龄结构分析时，种群被分成不同的年龄群体。这个将年龄分组的过程没有标准，但是反映了种群的繁殖特点。周期性繁殖的种群，如每个季节只繁殖一次的动物（最多的是鸟类和爬行动物），比较经典的分组是按照繁殖季的数目。那些持续繁殖的种群（大多是哺乳动物）大致通过时间间隔分组，以天、月、年为单位。

种群繁殖速率描述了年龄特异性的适应性

周期性繁殖种群的年龄结构分析被简化了，缘于它们的后代出生具有规律的时间间隔——繁殖季节。代数公式可以用于计算种群总数和繁殖季节——特定的繁殖速率。这些公式的数字化结果被定为**净繁殖速率**（net reproduction rate）公式（3.2）。一个种群的净繁殖速率（R_0）是所有繁殖季节的总和——特定的生存率（l_x）乘以特定的繁殖力（m_x）。

$$R_0 = \sum_{x=0}^{x=\infty} l_x m_x \tag{3.2}$$

其中，R_0 为一个新生个体一生中可能产下的后代数目；l_x 为存活率，从存活表中计算；m_x 为繁殖力。

这个净繁殖速率提供了一种衡量繁殖能力和适应性的方法。这是对周期性繁殖的种群最常用的分析方法。当这个净繁殖速率被应用于季节性繁殖的动物时，即为**繁殖季特异性生殖速率**（breeding season-specific reproduction rate），从中可以看出哪个群体对生长和适应具有最强的影响力。例如，我们来看图 3.4 中给出的假想的季节性繁殖的种群。在每个连续的繁殖季，掠食和环境的艰难状况会导致存活率的下降。然而，在最初的几个繁殖季里，种群中个体性发育的速度不同可以使繁殖力增强。在种群生活史的早期，繁殖力的增强将超越生存率的下降。在最初的几个繁殖季里，生存率和繁殖力之间的相反关系导致繁殖季特异性的繁殖率上升。在每个连续的繁殖季，随着生存率、繁殖力和繁殖率的下降，种群最终会剩下一小群生存时间长的个体，并且不再繁殖。再一次地，自然选择垂青了那些将存活时间提高到繁殖年龄的等位基因，而不是那些增加物种生命长度的特征。

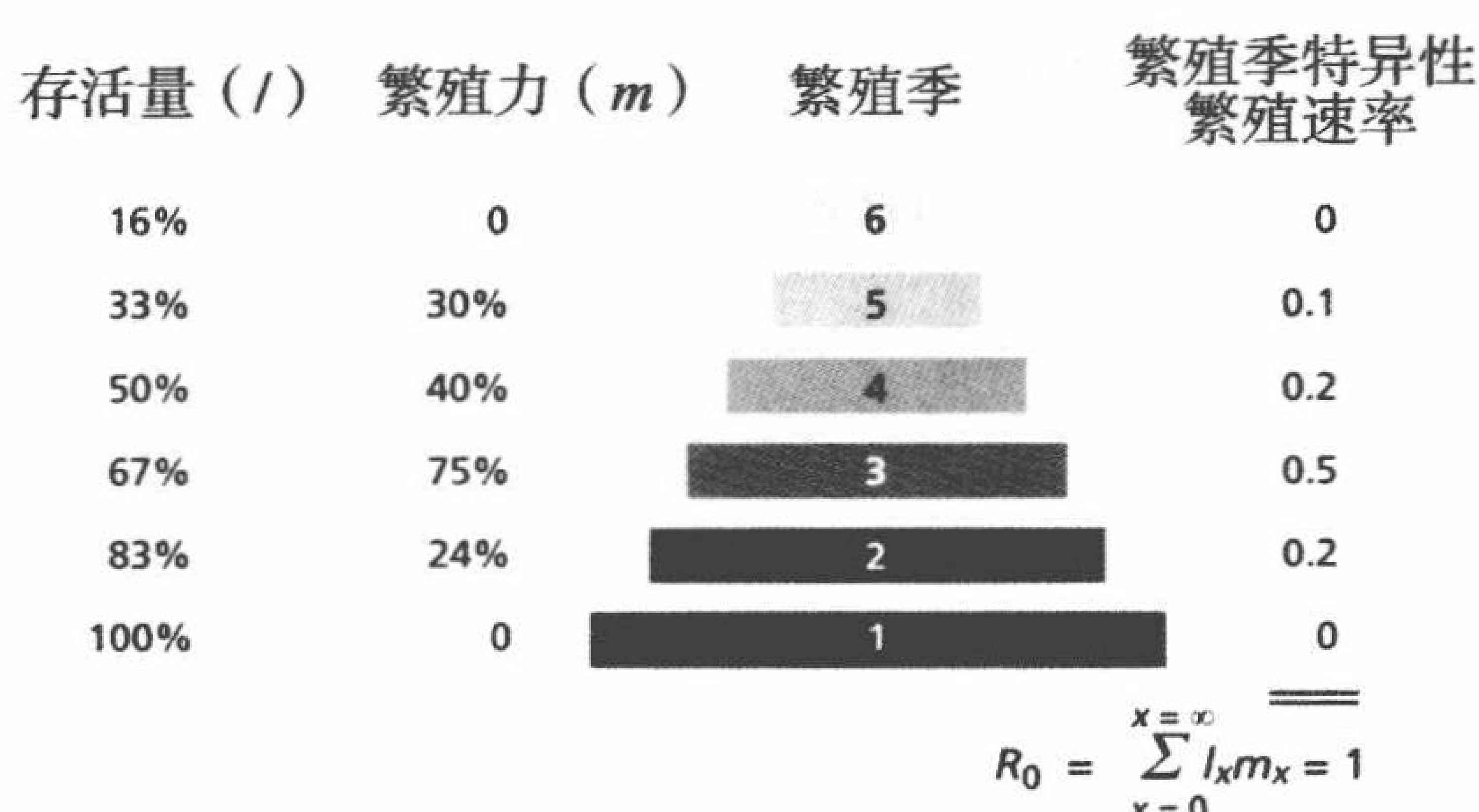


图 3.4　在假想的季节性繁殖的平衡种群中，以净繁殖速率做出的年龄结构分析（R_0=1）。阴影区域表示种群大小。繁殖季特异性的繁殖率最大值是 0.5，发生在繁殖季节 3，反映了繁殖力的上升。繁殖季特异性的繁殖率最小值是 0，在最年轻的（繁殖季节 1）和活得最长的（繁殖季节 6）动物中出现。也就是说，较年轻的种群适应力最大，较老的种群适应力最小。

公式描述了对连续繁殖的物种，种群需要整合各种因素决定增长的速度。这个公式描述了连续繁殖种群的种群增长，它是由统计学家 Alfred Lotka 基于 18 世纪瑞士数学家 Leonhard Euler 的工作而提出的。因此，这个公式以他们二人的名字共同命名公式 (3.3)。请注意这个公式（3.3）仅仅是公式（3.2）的整合，因此传递的关于繁殖潜力和适应性的基本信息是同样的。

种群增长的 Euler- Lotka 方程的大致形式：

$$1 = \int_0^\infty e^{-rt} l(x) m(x) \tag{3.3}$$

其中，e 为数学常数；r 为 t 时间点的种群固有增长速率；$l(x)$ 为 t 时间点的存活率；$m(x)$ 为 t 时间点的繁殖力。

Fisher 描述了种群繁殖潜力和达尔文式适应性的关系

这个 **Euler-Lotka 公式**（Euler-Lotka equation）为 R.A.Fisher 的数学模型发展奠定了基础，该模型可以用于解释衰老和长寿的进化理论。Fisher（1890—1962）首次

提出了 r 这个自然增长的固有速率，在公式（3.3）中提供了种群中个体适应性的衡量指标。因为 Fisher 最初的兴趣是预测性的统计学分析，所以他更加关心怎样用当前种群增长预测未来的个体繁殖力和适应性。最终，Fisher 导出了一个指标，叫做**繁殖值**（reproduction value，v_x），他提出“预测某个体未来的繁殖贡献与整个种群的繁殖产量相关”公式（3.4）。

$$V_x = \frac{e^{rx}}{l_x}\int_0^{\infty} e^{-rt} l(t) m(t) \tag{3.4}$$

其中，V_x 为 x 时间点某一个体的繁殖值；e 为数学常数；r 为自然增长的固有速率；l_x 为存活率；$l(t)$ 为 t 时间点种群所剩的总的存活率；$m(t)$ 为 t 时间点种群所剩的繁殖力。

对于 Fisher 而言，v_x 为解决这个问题提供了思路：“在一个连续繁殖的种群中，什么年龄的个体具有最强的适应性？”如图 3.5 所示，通过某一特定年龄群体未来对繁殖的贡献，繁殖值给出了衡量潜在适应性的一种途径。

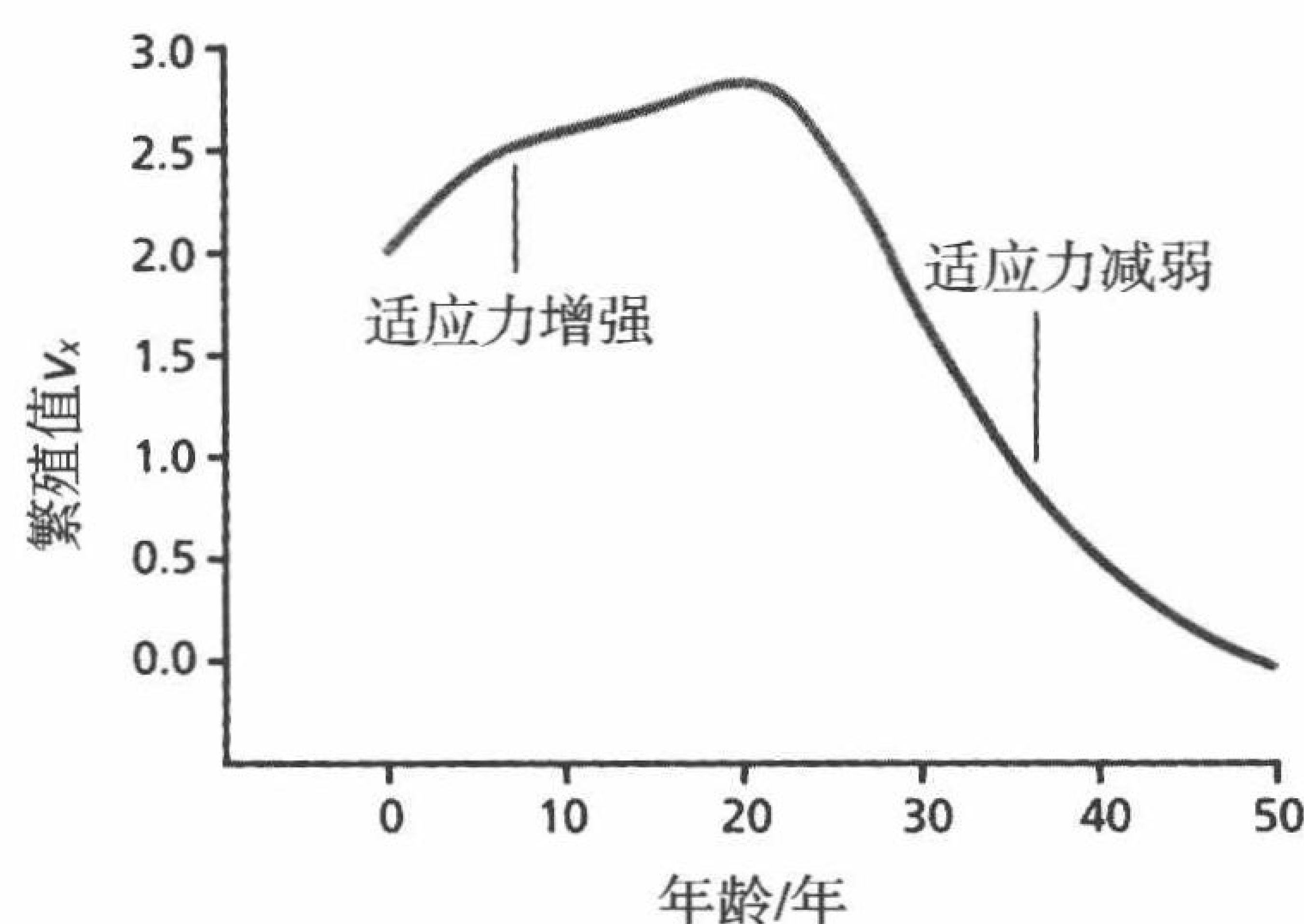


图 3.5　在 1911 年的澳大利亚联邦共和国，女性的繁殖值（v_x）。这个图是通过公式（3.4）中的出生率和死亡率得到的。不出所料，在年轻的群体中繁殖值最高，随着繁殖年龄的增大繁殖值下降。请注意，v_x 的升高表明适应力的提高，v_x 的下降表明适应力下降。（摘自 R.A.Fisher, The Genetical Theory of Nature Selection, Oxford: Clarendon Press, 1930.）

尽管 Fisher 帮助建立了寿命和衰老相关进化模型的基础，但他只是提到了繁殖值和衰老之间的关系，这来自他观察到 v_x 在死亡率开始升高时下降（图 3.6）。他首次提出，长寿可能是“控制机体存活到繁殖年龄的等位基因”的副产物。一直等到 Sir Peter Medawar 的口头假设和 W.D. Hamilton 的数学理论提出，Fisher 的年龄结构分析才被正式应用于研究长寿的进化问题。

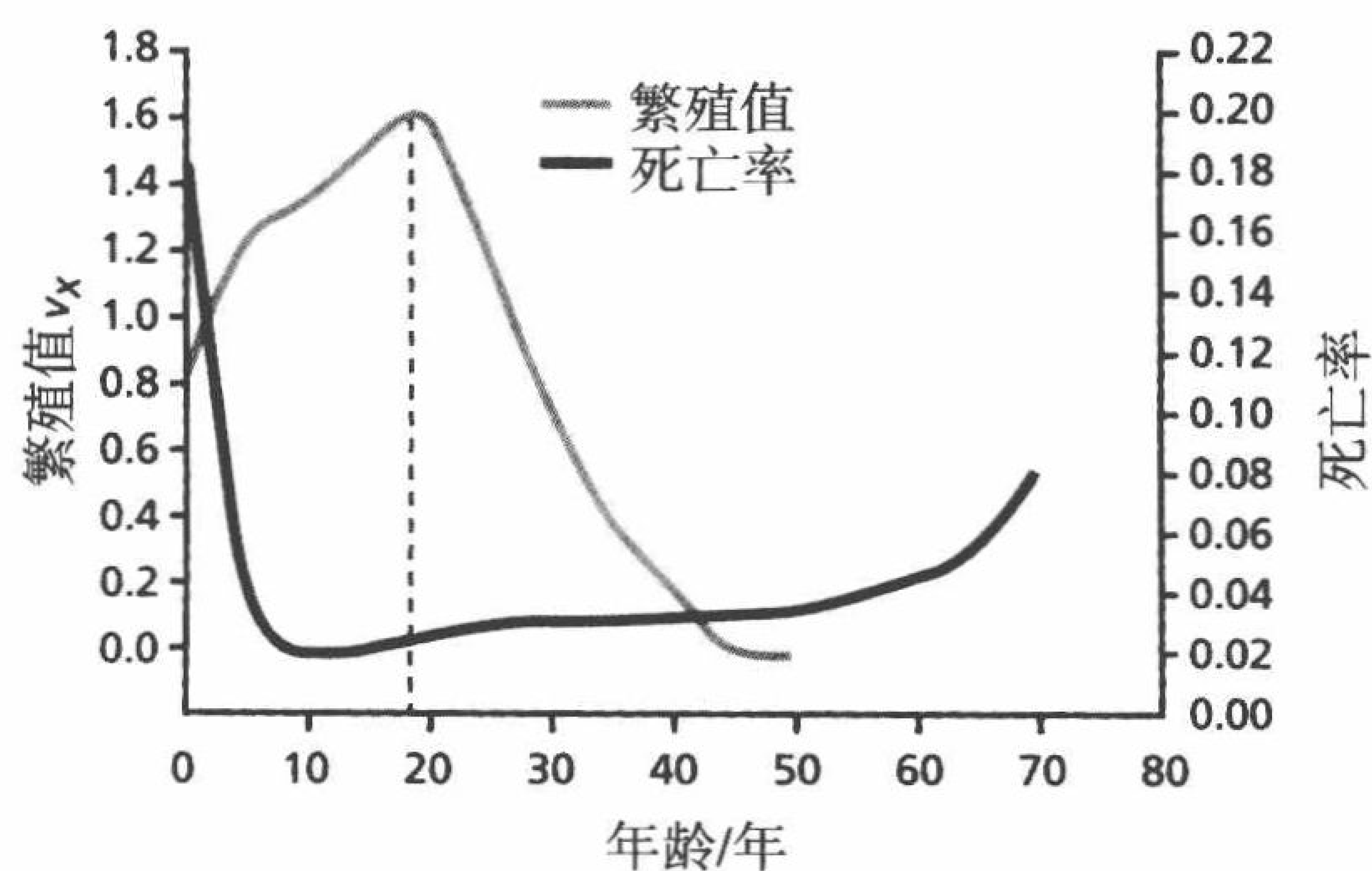


图 3.6　在 1906 年，台湾女性的繁殖值和死亡率。 请注意，死亡率的上升大致与繁殖值 v_x 的下降在同一时间点，如虚线所示。（摘自 R.A. Fisher, The Genetical Theory of Nature Selection, Oxford: Clarendon Press, 1930.）

进化与寿命

衰老的非固有速率导致自然选择力的下降

第一个正式应用魏斯曼和Fisher对寿命的假设的是Sir Peter Medawar（1915—1987）。Medawar应用了一个简化版的年龄结构分析方法提出“任何情况下的寿命，无机或有机的，都是固有因素导致的结果”。更重要的是，**非固有衰老速率**（extrinsic rate of aging，在环境危害的条件下种群的衰老速度）的论述，确立了被很多人认为是寿命的进化理论的基础原则——**自然选择**（natural selection）的力量随着年龄而下降。

在1951年，Medawar假设了一个思维实验，说明了这个原则。假想一个新成立的实验室有一个具有1000个试管的种群。尽管试管不会衰老，每个月也会有10%的试管因为随机事故而破损——非固有的环境因素。实验室人员将破损的试管替换掉，以保证种群总数在每月的月初始终是1000个。也就是说，试管的种群总数处于平衡状态。为了方便我们阐述，实验室的管理者需要将所有的试管标记上它们进入种群的日期。这样，我们就可以追踪最初的1000只试管所在种群的生活史，如图3.7所示。

图3.7中所展示的年龄结构分布描述了一个种群中，任何年龄组幸存者的数目总是超过接下来一个年龄组的幸存者数目。在这个种群中，一个组与下一个组相比试管的幸存数目更多，不可能是因为脆性的增加，因为这里没有衰老的情况——也就是说，没有固有因素使死亡的可能性增加。死亡仅仅发生于随着年龄的增加，试管暴露于非固有环境危险的时间增长，从而被破损的危险随之增加。尽管这个描述是对于一个不会衰老的、极度长寿的群体而言的，Medawar还是确立了非固有衰老速率这一概念。在下一章节，你将看到，随着时间积累，暴露于环境中的非固有危险的机会增加，形成了与年龄相关的非常基本的生理衰退。

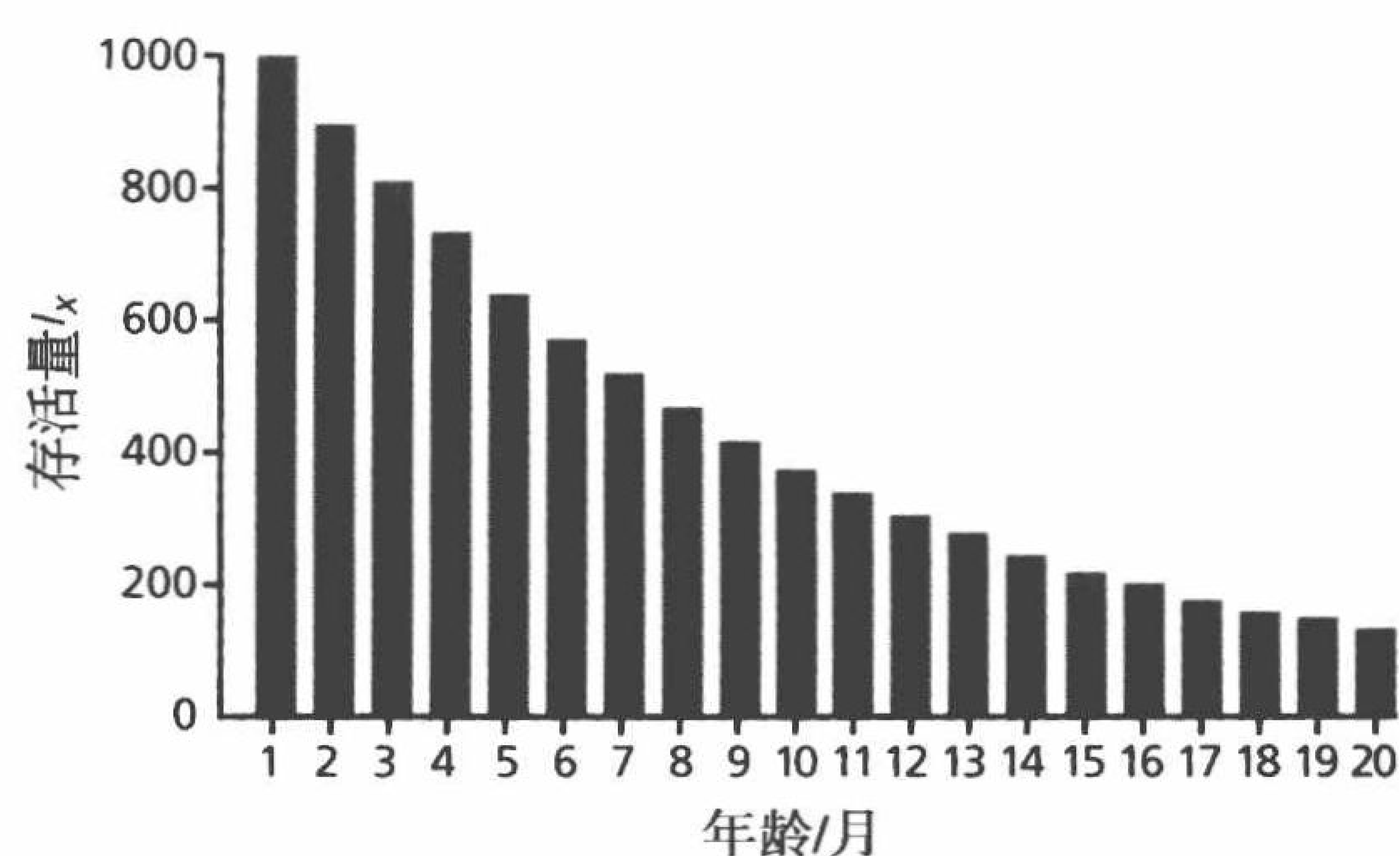


图3.7 Medawar假想试验中试管“种群”的生活史。该图所示为幸存试管的数量（幸存数l_x），从最初的1000个的种群开始，假定存在一个固定的死亡可能性，每个月10%。（摘自P.B. Medawar, An Unsolved Problem of Biology, London: H.K. Lewis & Company, 1952.）

我们现在稍微变化一下参数，不再由实验室工作人员替换试管，我们假设在图3.7中描述的种群当中的每个年龄组，都被奇迹般地赋予繁殖能力。在很幸运的情况下，

它们持续保持每个月 10% 的繁殖率（图 3.8）。这些试管仍然不衰老，而且所有的个体，不管多老，都有相同的繁殖力。然而，这并不意味着每个年龄组对更新种群将会有同等的贡献。很明显，在 1 ～ 2 个月年龄组（900 的 10%）的试管数目，比 13 ～ 14 个月年龄组（273 的 10%）的试管数目要多很多。因此，更年轻的群体会对整个群体的更新做出更大的贡献，并不是因为它们生殖能力强，而仅仅是因为它们不会像老的群体那样，暴露于环境危险的时间那么长。

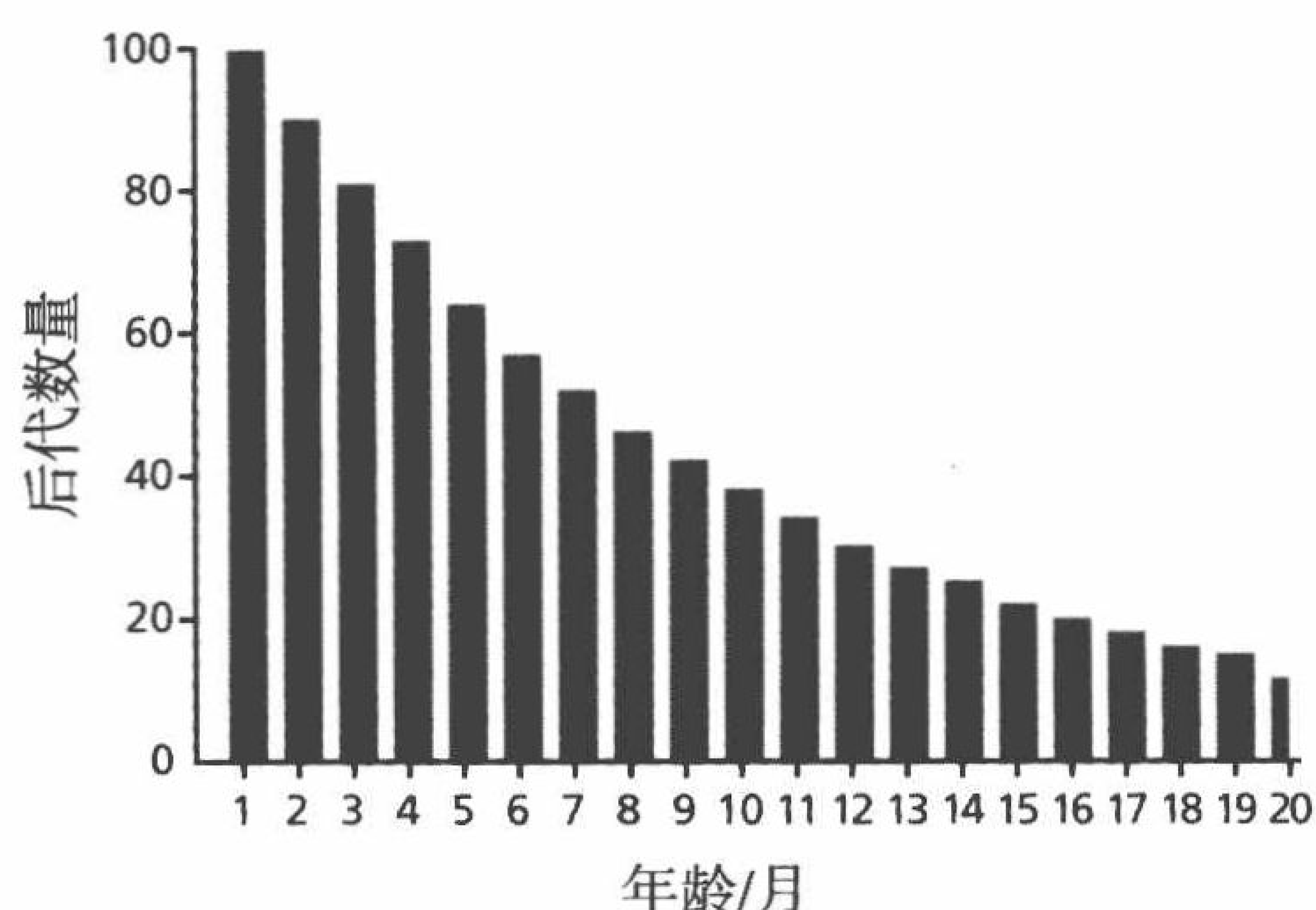


图 3.8　Medawar 试管“种群”的后代数量和年龄之间的关系。假定这些试管以每个月 10% 的恒定速率繁殖，同时死亡的可能性也固定维持在 10%，更年轻的群体会产生比年老群体更多的后代，因为年轻的试管比年老的试管多。Medawar 这一简单的研究表明了自然选择力随增龄下降的原因。（摘自 P.B. Medawar, An Unsolved Problem of Biology, London: H.K. Lewis & Company, 1952.）

在这论述的下一阶段，所有试管固定受衰老的影响。在相同的年龄，它们会变得虚弱并丧失自我繁殖能力。它们“在什么年龄开始繁殖能力衰退”是否会影响试管群体的存活率呢？基本是可以肯定的。设想一下繁殖力的丧失发生在生命的早期，比如 2 ～ 3 个月，那么接下来会发生的事对物种延续是灾难性的，试管将很快从我们的实验室消失。但是，如果衰老和生殖能力的丧失发生在 15 ～ 16 个月，结果是后代的总数会很明显地减少，但是不会对物种的延续产生显著性的影响。换句话说，年龄更大的群体是否衰老对于试管的基因库是没有贡献的。自然选择力量的下降是由于适应性趋近于零。

Medawar 认为衰老的出现是遗传漂变的结果

Medawar 对衰老和寿命如何在生物体中固定下来的进化过程做出的解释，与困扰魏斯曼的悖论是一样的，也就是说，如果自然选择的力量随着年龄而下降，并且衰老发生在繁殖开始之后，那么与衰老相关的生理功能衰退如何变成了生物体遗传表象的一部分？回顾一下魏斯曼解决这个悖论的方式，他提出了衰老对于繁殖来说是中性的。因为魏斯曼的想法是在孟德尔的遗传定律被知晓且发展起来之前提出的，所以他无法用经典遗传学的相关说法来解释他的理由。相反，Medawar 生活在遗传定律已经被牢固的建立起来之后的时代，而且大多数的科学家相信**遗传决定论**（genetic determinism），这是个认知过程，该理论认为基因仅被自然部分选择，而且仅在一个

特定的生物学过程发生（我们现在知道还有其他基因选择的机制，而且一个基因可以被包含在几个相关但独立的过程中）。因此，Medawar 需要一个理论来解释“衰老作为一个和生存与繁殖相反的过程，如何能够在不存在自然选择的情况下出现并被基因调控”。他将自己对衰老出现的解释建立在**遗传漂变**（genetic drift）的基础上，该过程中基因可以被固定于一个小的群体，这是等位基因在**减数分裂**（meiosis）过程中随机分离的结果。Medawar 关于衰老的进化理论开始被知晓时，称为**突变积累的衰老理论**（mutation accumulation theory of senescence）。

让我们来看一个例子，比如说一个小的老龄群体有两个等位基因，编码了繁殖后寿命：一个显性基因导致繁殖后寿命短（*SL*），一个隐性基因导致更长一些的繁殖后寿命（*ll*）。正如图 3.9 中所示，这小群衰老的个体根据遗传特点分为经典的孟德尔分布：1/4 隐性和 3/4 显性（1/4 *llll*，1/2 *SLll*，1/4 *SLSL*）。因为老年群体的非固有衰老速率高而适应性低，只有两两配对（四个个体）是可以繁殖的，这些配对完全是随机的。在导致 *ll* 等位基因固定下来的路径里（图 3.9 的左边路径），一对中的两个个体都包含 *ll* 和 *SL* 的等位基因。对于完全隐性的配对（*llll*），唯一可能的是后代为完全隐性。也有可能是通过减数分离时等位基因的随机分离，带有混合等位基因的配对会产生完全隐性的后代。因此，真的有可能，这个隐性的等位基因 *ll* 会变成显性的基因 *LLLL*。一个类似的统计学策略可以用来解释 *ll* 等位基因的消除（如图 3.9 右边路径所示）。

Medawar 提出衰老和长寿在繁殖后群体中分别出现

回顾一下，Medawar 生活在遗传决定论完全被接受的时代。如果一个生物学事件被观察到（衰老就被看成是一个生物学事件），那么就会有一个基因调控这一过程。因此，Medawar 需要在遗传学范畴解释衰老（繁殖后功能的缓慢衰退）是如何被调控的。他解释到：一个单独的基因不能引起衰老，因为具有较大危害作用的一个单独的基因将最终从基因组中消除。相反，衰老更紧密地反映了成百上千的很小的、非致死性但具有负面作用的基因被固定下来。Medawar 的衰老进化理论，其思想基础来自于亨廷顿舞蹈症。亨廷顿舞蹈症是神经系统病变，缘于一个隐性突变，它在中年发病（不到 40 岁到 45 岁左右）并且一定会致死。因此，如果一个单独的基因控制衰老，那些携带亨廷顿舞蹈症的基因将早在遗传漂变将该基因固定在基因组之前就被从群体中淘汰掉。另一方面，非致死性的有害基因将被固定下来：①由于在这个小群体中会传递这些基因，针对这些基因的选择压力将变低；②因为遗传漂变。

Medawar 的论述并没有明确他是否理解非固有性因素导致了分子结构的破坏从而引发生命个体的衰老。按照他所在年代的科学水平看，Medawar 极有可能已经想到“有生命的东西不会和没有生命的东西一样受到物理外力破坏而衰老”。我们现在知道包括熵在内的热动力学的力量也可以被有生命体所用（详见第 4 章）。但是，Medawar 学说的理论基础是：衰老的出现是热动力学随机过程的结果，长寿是自然选择发展而来的，并且是对个体存活到繁殖年龄重要的基因的副产物。

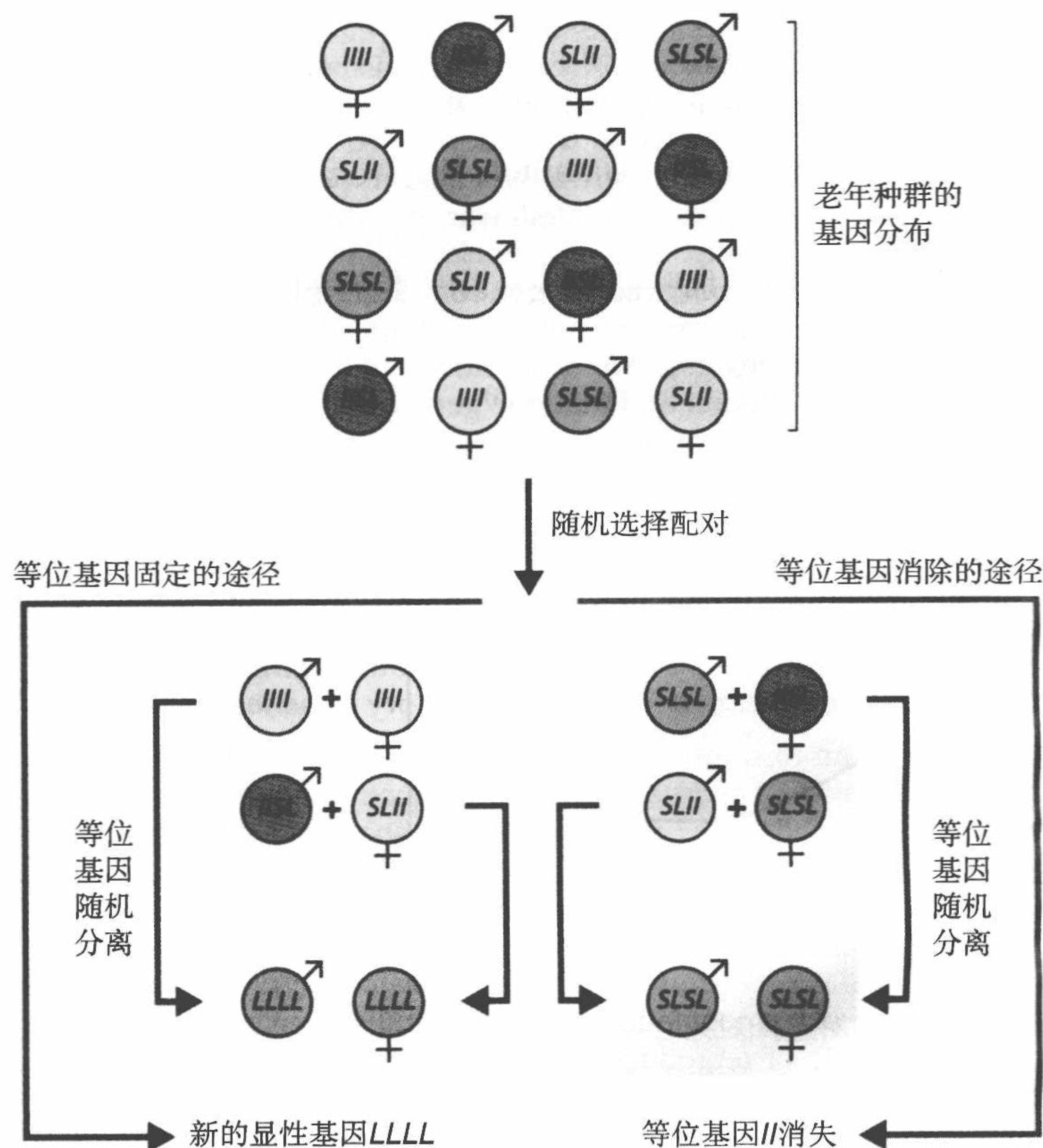


图 3.9　遗传漂变和突变积累使基因固定。在这个种群中，*SL* 是引起繁殖后寿命短的显性等位基因，而 *ll* 是引起繁殖后寿命长的隐性等位基因。图示的左侧途径表示随机配对并随机分离的等位基因，使隐性的 *ll* 等位基因变成显性的 *LLLL* 基因。右侧途径表示了隐性的 *ll* 等位基因如何在种群中消失。

Hamilton 提出的自然选择对死亡率的作用力巩固了 Medawar 学说

突变积累学说的建立有赖于观察到繁殖力和死亡率之间存在的权衡关系。繁殖力最高，继而适应性强，都发生在死亡率最低的时间。在提出突变积累的可能性时，Medawar 依靠 Fisher 的参数 *r* 和它导出的繁殖值 v_x，作为对适应力的估计值。但是 Medawar 没有严格地用数学方法来解释他的理论，这是理论进化生物学中不可或缺的步骤。接下来，科学地对长寿的进化学做出解释的工作将由 W.D. Hamilton（1936—2000）来完成。

Hamilton 意识到将繁殖潜力整合到整个寿命中是衡量适应性时导致含糊不清的因素。他提出假设：任何种群，即使是一个稳定的种群，都会在不同的年龄发生数量上的波动，这取决于年龄特异性的死亡率。适应性更可能只在特定的年龄反映繁殖潜力，而不是像 Fisher 提出的繁殖值那样，整合到寿命中的总值。

为了定量自然选择力，Hamilton 导出了适应性随着年龄特异性死亡率变化的曲线

图。像 Fisher 的繁殖值 v_x 那样，Hamilton 提出的自然选择在死亡率上的作用力 s_x，在繁殖之后也开始下降（图 3.10A）。但和 v_x 不同的是，s_x 是恒定的并且在繁殖前最高。因为非固有因素使自然选择对死亡率的作用在繁殖之前最大，所以进化将会选择那些对存活到繁殖年龄来说必需的基因。Hamilton 判定衰老和长寿的方法与之前的理论一致，都说明了选择压力对调控衰老和寿命的基因而言极其微弱。因此，如果基因为了衰老和长寿而存在，它们必须与那些能够使生物体生存到繁殖年龄的基因相关联。

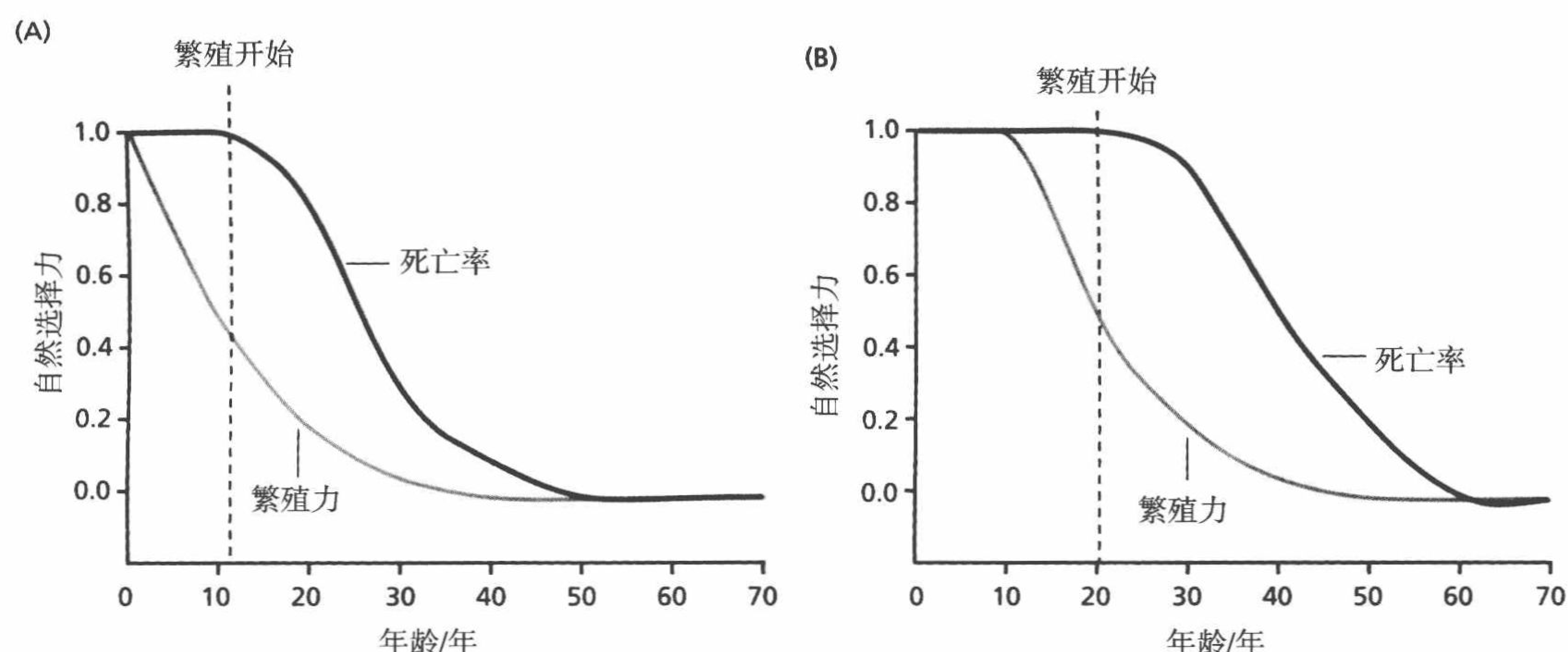


图 3.10 Hamilton 提出的自然选择对死亡率和繁殖力的作用力。（A）自然选择对死亡率的作用力 s_x 作用于一个假想的人类群体。请注意死亡率（棕色曲线）在繁殖开始前达到最高（虚线标出）。（B）同样，这个人类群体中的一部分人拥有编码晚育的基因。由于这一小部分人开始繁育的时间比群体的平均时间更晚，所以自然选择对死亡率的作用会延迟。（摘自 W.D. Hamiltonm, *J. Theoret. Biol*. 12:12-45, 1966. 已经过 Elsevier 的允许）

Hamilton 的长寿数学理论是一个里程碑式的突破，让我们理解了寿命，而不是衰老，是如何发展起来的。想象一下，如果一个小群体当中的一些个体具有编码晚育的基因（图 3.10B），自然选择在死亡率上的作用将在生命的晚期开始发挥，从理论上讲，如果没有繁殖就不会有繁殖力和死亡率之间的权衡。与任意给定的繁殖年龄相比，这个小群体都会在更大年龄时有更强的繁殖力。经过长时间的进化，又因为遗传漂变的存在，那些传递长寿的基因将在基因组中固定下来。Hamilton 提供了长寿如何发展而来的数学理论。

检验长寿的进化模型

截至目前，我们所讨论的内容，长寿如何发展而来的种种可能已经有了理论支撑和数学的严格计算。所有这些理论，无论听上去怎么样，在完全被接受之前都必须经过事实的检验。至此，在本章即将结束时，一些以观察和实验为依据的研究将用来检验寿命进化理论的数学模型。在这一部分，我们会讨论一些将长寿进化和繁殖基因选择联系起来的研究结果。

晚育生物体具有更低的固有死亡率

在已知自然选择引发适应性所需要的时长之后，对进化理论的检验便是一个极具挑战性的工作。其中一种自然选择造模的实验室方法是加速该过程，即采集那些具有特定特征、寿命短且繁殖快的物种后代。有些动物的后代不带有任何我们感兴趣的特征，就会被排除在外。这个过程要持续数代，直到该特征在群体中变为显性。这一检验过程，我们称之为**人工选择**（artificial selection），已被广泛应用于黑腹果蝇来验证长寿的进化模型。

因为人工选择往往不包括对环境的操控，所以这个方法最适合确定由基因组现有基因产生的固有死亡率。在一个这样的实验中，收集果蝇卵并分成两组：①在生命早期开始繁殖的果蝇的后代；②在生命晚期开始繁殖的果蝇的后代（图 3.11）。在这两个群体被确定下来之后，检测每组果蝇的寿命（图 3.12）。这个结果正如 Fisher 和 Hamilton 从数学上预测的那样：相比**孵化**（eclosion，从蛹中出来）后繁殖率最强的时候生育的果蝇，晚期生育的果蝇明显活得更长。这证明的确存在繁殖力和寿命之间的权衡。

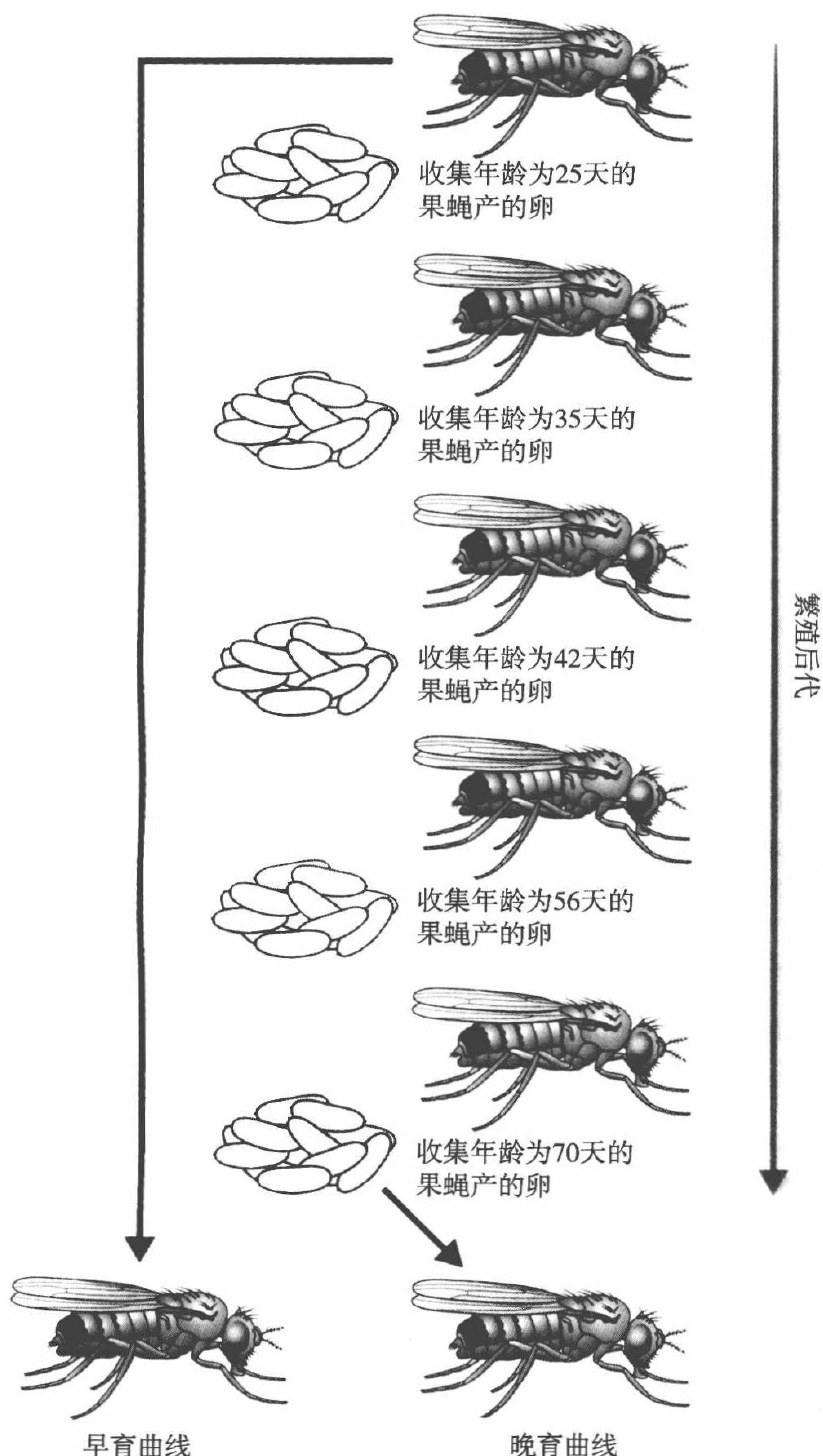


图 3.11 运用人工选择构造早育和晚育的果蝇种系。收集果蝇卵并分成两个组：在生命早期开始繁殖的果蝇产的卵和在生命晚期开始繁殖的果蝇产的卵。两组卵都被允许孵化出来，经历幼虫和蛹的阶段变成成年果蝇，继而开始繁殖。这一过程一直持续到两个不同的果蝇种群形成，大概要花费 3 年的时间。

遗传漂变使寿命和繁殖发生联系

上述这个人工选择实验极具表现力地说明了长寿的发展，而且可能与为繁殖选择的基因有关联。但是，人工实验

没有验证环境条件这个自然选择的源动力，是否能固定延长寿命的基因。为了证明这点，我们需要看一下当引入非固有因素，如掠食情况变化和饥饿时，是否存在类似的繁殖和寿命间的权衡。这可以在实验室条件下进行。例如，Sterns 和他的同事们孵化出两组果蝇卵，经过幼虫阶段，蛹羽化变为成虫。在开始繁殖之前，其中一组中 90% 的成虫被杀死，这是模拟被捕食率高的方法。在另一组中，果蝇的居住密度被降低到所有的果蝇都有足够食物的水平且整个繁殖过程中不存在被捕食的情况，这是一种模拟环境条件使种群达到稳态的方法。进化理论预测了被捕食率高的果蝇会繁殖得早，并且比不会被捕食的、处于稳态的果蝇种群产生更多的后代。接着，这个预测的确被这种实验所获得的实验数据所支持。换句话说，这个实验的方法模拟了自然选择；无论被捕食率高低，果蝇都会适应环境。

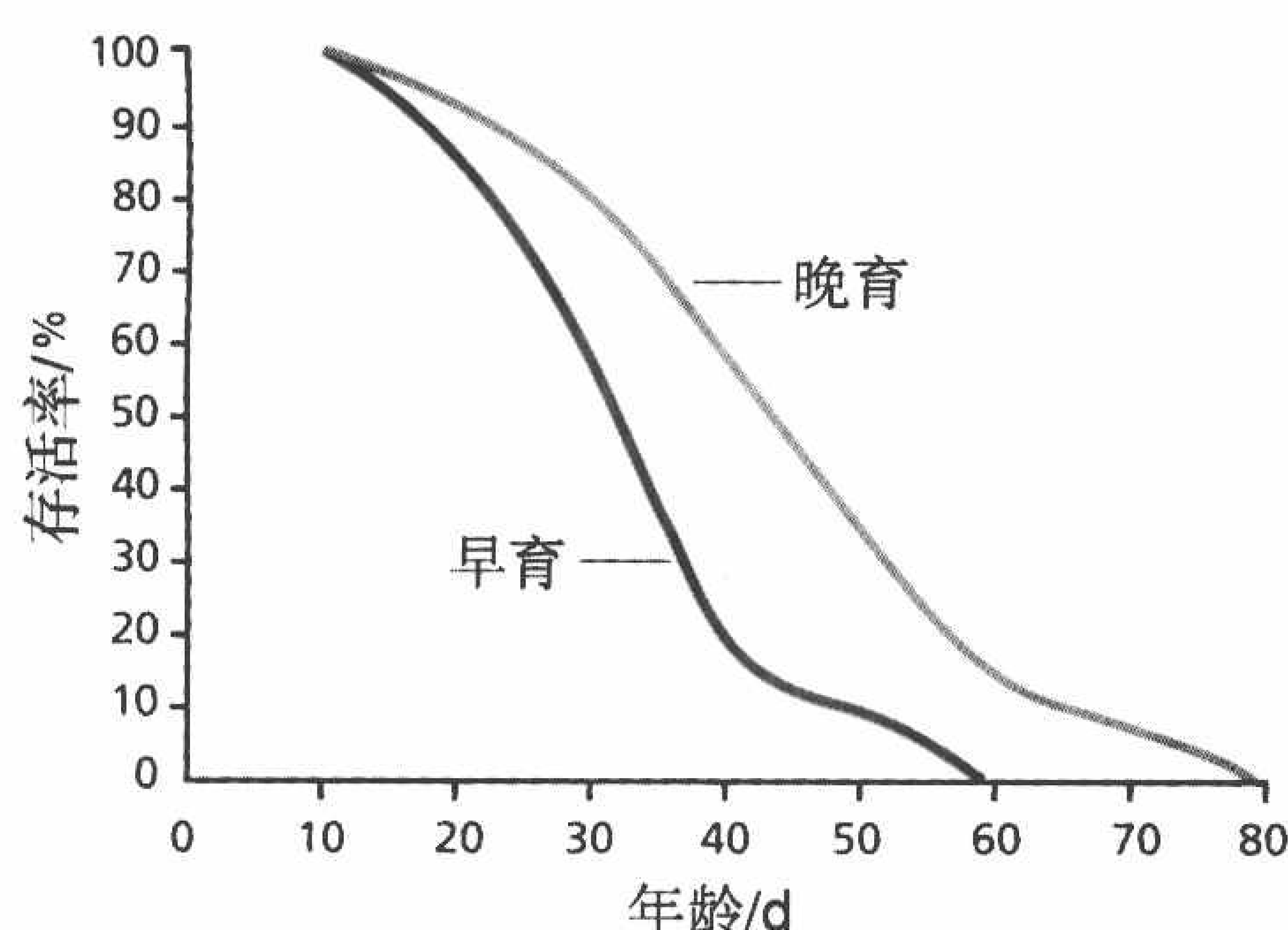


图 3.12　人工选择出的早育和晚育雌性果蝇的生存曲线。早育曲线（红色）中繁殖力最高的平均年龄为 4 ～ 5 天，晚育曲线（蓝色）中繁殖力最高的平均年龄为 8 ～ 12 天。这些结果说明选择繁殖开始时间的基因也会影响寿命的长短。（摘自 M.R. Rose, *Evolution* 35:1004-1010, 1984. 已经过 Elsevier 的允许）

当然，我们感兴趣的是，为特定的繁殖计划所选择出的基因是否可以决定生命的时长。长寿的进化模型预测了早育的果蝇（被捕食率高的组）将比晚育的果蝇（被捕食率低的组）死亡速度更快。这个预测再次有数据证实（图 3.13）。因此，固有和非固有的死亡率都与繁殖的时间存在联系，继而决定了寿命的长短。Fisher、Medawar 和 Hamilton 所提出的数学和口头的预测都被已证实。

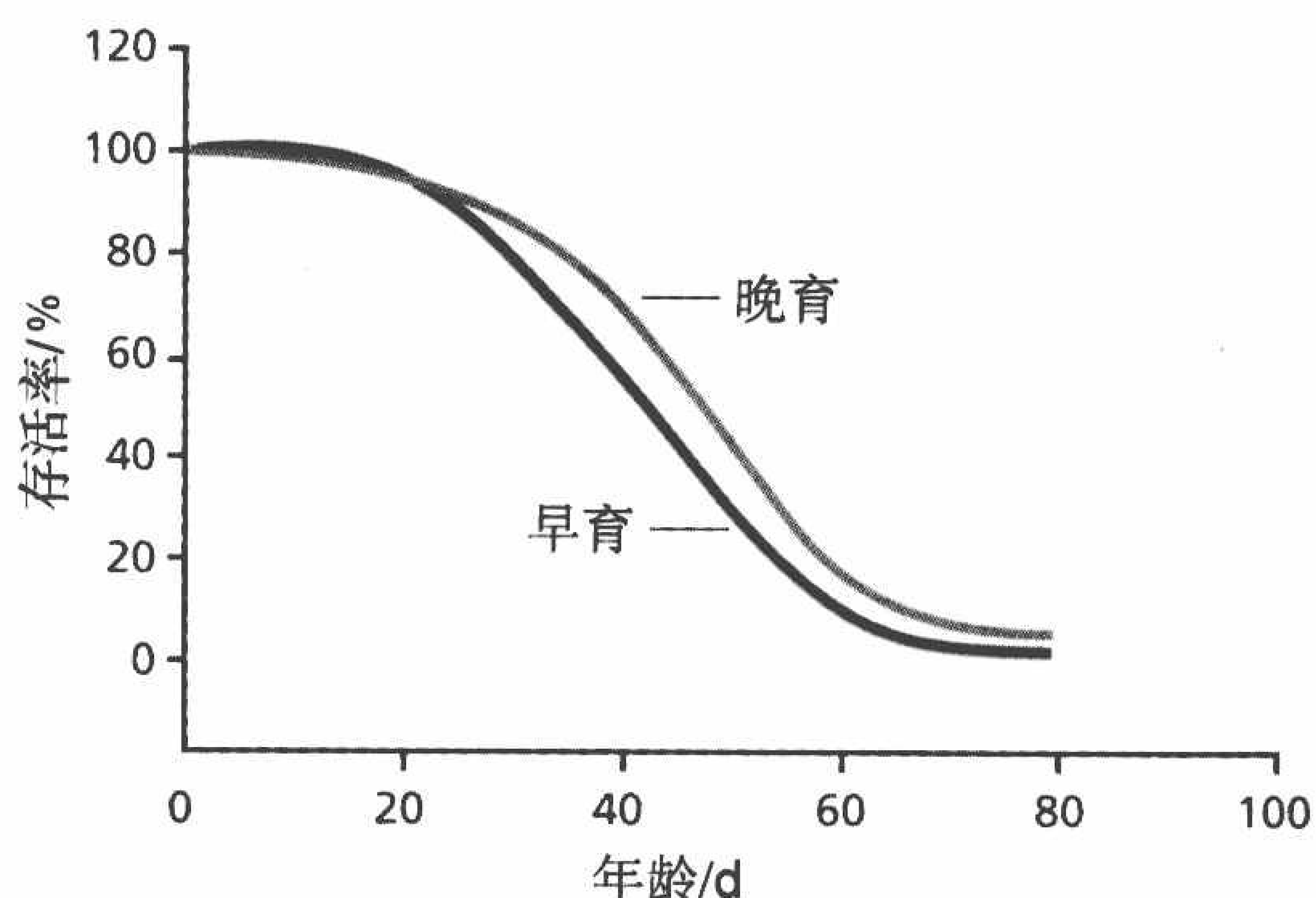


图 3.13　非固有死亡率和寿命长短之间的关系。正如文中所述，果蝇被置于受控的环境条件下。模拟被掠食的可能性高的情况后果蝇变得早育，而被掠食可能性低到没有被掠食的情况时，则产生了晚育的果蝇种系。这样的实验采集到的数据说明晚育果蝇的平均寿命和最大寿命会略有延长。

需要重点说明的是繁殖和寿命在野生种群中的权衡关系，而不只是实验室条件下。针对野生种群的研究比较了一个物种在两个不同的环境下生活时的繁殖时间表和寿命。例如，在被捕食率低的岛上生活的海龟可以和在被捕食率高的陆地上生存的相同物种作比较。在大多数情况下，被捕食率高（非固有死亡率高）的种群相比生活在被捕食率低（非固有死亡率低）地区的相同物种寿命明显更短。这个发现已经被几个不同的陆居的动物门所证实，包括鸟类、哺乳动物和爬行类。但是，类似的研究在鱼类却没能印证权衡假说。鱼类与陆居动物门不同的研究结果说明，这些在实验室被验证的假设可能在野生条件下不能完全与预测吻合。但是，这些对野生群体的研究已得到足够的证据支持长寿进化理论的基础。

长寿进化理论的验证结果改变了生物老年学研究

在实验室验证长寿的进化理论之前，生物老年学仅仅是一门观察性的科学，缺乏对衰老和长寿清楚严谨的定义（详见第 1 章的讨论）。没有严格定义的情况下，衰老和寿命的生物学机制很难明确，一部分是因为研究者们会将衰老和寿命定义得符合他们自己的假设，而不会用别的思路。更重要的是，生物老年学缺乏研究方向的一致性。实验室对长寿进化学的实验结果说明了衰老和长寿的生物学过程是分开的；现在就可以有更严格的定义。除此之外，对“长寿的发展是通过选择成功繁殖的基因”的理解，以及衰老反映了不受调控的随机机制，这些都为生物老年学提供了一个更明确的研究方向。

在进化的源头将衰老和长寿分开，这使生物老年学研究发生了变革。生物老年学研究者们现在可以将假设建立在一个精确的基础上，来说明一个物种的寿命如何变成它整个生命历史的一部分。为了这一目的，遗传学家们在寻找影响寿命的基因，这样可以将他们的研究集中在那些将寿命和繁殖时间表相关联的基因上。在第 5 章中，你将看到很多基因都已经被鉴定出具有双重效果——也就是说，它们被选择为成功繁殖服务，但同时影响寿命。在第 7 章中，你将看到长寿进化理论的实验室结果为**老年人口统计学**（gerontological biodemography）研究建立了牢固的基础并提供了帮助，该学科整合了人类寿命和生存率方面的生物学知识及人口统计学研究。

进化与衰老

正如我们所看到的那样，物种的寿命和那些被选择出来使生物生存到繁殖年龄的基因存在联系。长寿已经进化出来，相反，Medawar、Fisher 和 Hamilton 论述了衰老中生理功能的缓慢衰退不能被自然选择选出。衰老不会进化出来，这并不意味着基因在衰老过程中没有作用。这仅仅意味着那些与细胞、组织、器官和机体衰老相关的基因不是进化的努力目标。

回顾一下 Medawar 的突变积累理论，依赖于遗传漂变而不是自然选择，从而揭示了进化范畴的衰老。他的理论预测了特定的基因为特定的衰老目标而存在。我们现在

知道了衰老不是以遗传决定论为基础的，取而代之的是它反映了随机机制（详见第4章）。在这部分，我们探究两种衰老理论——对抗多效性和一次性体细胞——进化学上对衰老相关的生理和生物学功能衰退的解释。

对抗多效性是一般多效性的一个特例

多效性（pleiotropy）是一种遗传学机制，指的是单个基因产生多于一种的特征。例如，野生型的黑腹果蝇胸部有光滑卷曲的毛，而singed突变型仅仅是一个单点突变，就会导致果蝇胸部是短而缠绕着的鬈毛。除此之外，singed突变时可育且产生病态的卵（相比野生型），它们永远也孵化不出来。因此，在黑腹果蝇当中缺乏一个基因的表达会产生两种表型。

G.C. Williams将多效性的总体概念和Medawar的自然选择力下降理论结合在一起，提出了一种机制，可以使衰老在"为繁殖成功而选择基因"的群体中出现。这个理论称为**对抗多效性**（antagonisitc pleiotropy），预测了在生命早期对适应性有利的基因将被选择，即使它们在生命晚期没有好处。Williams总结了对抗多效性理论，如下所述：

> 一个基因被选择的价值依赖于它如何影响整体的繁殖可能性[也就是说在整个寿命中]。选择一个在某一年龄携带有利特征的基因，还是另一个没有益处的基因，不仅要看它们自身效果的强度，还要看效果发挥的时间。在繁殖可能性最大的时间段，一个有利特征会提高总的繁殖可能性，其程度大于类似的不利特征降低繁殖可能性的幅度。因此，自然选择会频繁地将青年的活力最大化，代价是之后的活力会下降（Williams，1957）。

Williams重申了"自然选择力下降是衰老的基础"这一理论的重要性，并且他将重点放在了作用时间上。正如我们已经看到的那样，因为处于繁殖期的个体数目很多，在生命早期繁殖的效果会被重点选择。如果相同的基因在生命晚期调控负面特征，选择压力的缺失（缘于物种内可供繁殖的个体数目有限）会使这个基因能够表达，这无论从哪个方面来看，在选择上都是中性的。这个基因将会被选择，因为正面作用的发挥是在适应性高的时间段，即使对个体的生命晚期来说，这个基因的害处比它在早期的益处大很多。也就是说，一个多效性基因的益处和害处之间的权衡，如果刚好发生在繁殖时期，将总会倾向选择益处。

至少有两个实例提示了对抗多效性在自然中存在的可能性。第一个，在婴儿和幼儿时期，骨骼的钙化进程对生育来说是有益的（保护体内器官、维持身体稳定等），因此适应性很高。若干种遗传机制控制着被选择出的上百个基因来确保骨骼精确地钙化。但是，同样这些基因在生命的晚期可能是有害的，因为生育后血管的钙化会引发冠状动脉疾病和心肌梗死。第二个，本章前面叙述的果蝇实验也为对抗多效性理论提供了证据。两个实验中，都是活得长的果蝇产的卵更少（与那些活得短的果蝇相比）。因此，调控虫卵正常产生和发育的遗传机制在短命的果蝇中肯定产生了与长寿的果蝇卵相关的问题。

一次性体细胞理论基于有限的资源分配

回顾一下 August Weismann 的理论，说到在进化过程中体细胞走向死亡是为了支持那些不会死亡的生殖细胞系。一直到 20 世纪 80 年代，科学家们才熟悉了 Weismann 的理论并且建立了一个假设来解释体细胞和生殖细胞之间权衡关系的内在机制。这个假设首先被 Thomas Kirkwood 提出，被称为**一次性体细胞理论**（disposable soma theory）。

一次性体细胞理论建立在这样一个进化原则上，即所有环境都只能提供有限的资源并且生物体都会竞争这些资源。那些能最有效地利用现有资源的生物体会存活下来，而无效的将死去。例如，想象一下在某个时间**原生动物**（protozoa，单细胞生物体）刚开始进化到**后生动物**（metazoa，多细胞生物体），会有一段时间大量不同种类的后生动物刚刚开始出现，选择压力将变大，因为像食物这样有限的资源被消耗殆尽。后生动物门中能最有效利用资源的物种将成为幸存的物种并将它们的遗传物质传递给下一代。

那么，怎样才算是最有效地利用资源呢？一次性体细胞理论提出，最好地利用资源就是赋予负责延续物种的细胞以最高的优先权，也就是那些用于繁殖的细胞，或者说是生殖细胞。支持细胞，也就是体细胞，将仅仅获取足够的资源来完成它们主要的工作——支持生殖细胞存活到繁殖的时间点。也就是说，一旦繁殖已经发生，体细胞就可以被丢弃了。

但是，那些资源是在哪里、如何被消耗掉了呢？很显然，产生配子需要消耗的能量不比产生如肝细胞所需的能量更多。当然，一次性体细胞理论预测了早期的后生动物将现有的资源优先用于维持生殖细胞中的 DNA 修复机制。这个论述的出现来自近期的研究——确保 DNA 顺序正确需要大量能量。所以，如果我们假定生物体不得不做出一个“进化抉择”，在保证生殖细胞 DNA 精确性和一些其他的体细胞功能二者之间做出选择，那么维护生殖细胞的 DNA 无疑是为了物种生存最好的选择。

与对抗多效性不同，一次性体细胞理论尚未被实验验证过。当然，一次性体细胞理论已经表现出理论上的可能性，因为它的论述与已经建立起来的总体的进化理论吻合得很好。尤其是这个理论可以被看成是 John Maynard Smith 的最优化理论的一个特例。**最优化理论**（optimality theory）预测了个体将优化自己的行为，从而使与该行为相关的消耗最小化以适应当地的环境。

最优化理论可以用于说明那些把卵暴露于掠食环境的物种的情况。这些物种面临的问题是：怎样将能够存活到孵化出来的卵的数量最大化，而又不会使繁殖过程消耗的能量超过环境承载能力。如果产卵太少，可能全部损失于掠食者手中；而如果产卵太多，又没有足够的营养供给，可能导致出现“坏”卵。生物个体必须找一个折中的方案来使后代的存活达到最优状态。

说起衰老，在进化学发展的一些时间节点上，生物体不得不“抉择”提供多少能量给繁殖，同时提供多少能量来维持体细胞。如果太多能量被用于确保传给下一代的基因组的精确性，那么结果可能是没有足够的能量来维持体细胞。生物体可能也无法

存活达到能成功繁殖。如果太多的能量用于体细胞的维持，继而个体可能总能存活，但基因组的精确性将被牺牲掉，最终导致物种灭绝。一次性体细胞理论预测了生物体会优化资源从而使配子的 DNA 高度保真，将其余的资源分配给体细胞的维持。在繁殖后阶段的一些时间点上，非固有的衰老会引起体细胞发生一些意外。体细胞将不会用必需的资源来修复自身的功能，衰老就会接踵而至。

核心概念

- August Weismann 提出体细胞只需要生活到确保能繁殖的年龄就够了。一旦这个任务完成了，便不再需要体细胞了——衰老随之来临。
- Weismann 认为由于衰老的负面作用发生在繁殖开始之后，所以选择压力是中性的；也就是说，他认为衰老既不会提高也不会降低适应性。
- 种群遗传学明确了两个影响种群增长的基本原则：①固有自然增长率 r；②种群承载能力 K。
- 在 Verhulst-Pearl 的逻辑公式 $dN/dt = rN(K-N)/K$ 中，K 和 r 值用于描述种群增长。
- 很多物种的 K 因子是多变的。对于 K 因子多变的物种来说，年龄结构分析可以用来确定种群增长及其对适应性的影响。
- 该逻辑公式和年龄结构分析说明了物种的适应性在种群增长（繁殖）速率最大的时间点，也会达到最大值。这意味着那些对个体存活到繁殖年龄来说重要的特征，携带这些特征的等位基因会比传递寿命和衰老特征的等位基因更优先地被选择。
- Sir Peter Medawar 阐述了自然选择力会随着增龄而下降。
- 遗传漂变预测了对自然选择力而言中性的基因会被固定在种群中，这是减数分裂时等位基因随机分离的结果。Medawar 提出遗传漂变可以对衰老基因的选择起作用。
- W.D. Hamilton 建立了寿命进化理论的数学模型，他通过应用被他称为自然选择对死亡率的作用力 s_x，说明了个体整个寿命中传递的基因都必须与那些使个体存活到繁殖年龄的基因产生联系。
- 实验室结果支持了 Fisher、Medawar 和 Hamilton 的数学及口头预测，并引出了这样的结论：固有和非固有衰老速率都与繁殖的时间存在联系，从而决定了寿命的长短。
- G.C. Williams 的对抗多效性理论预测，在生命早期对适应性有利的基因会被选择，即使它们在生命晚期可能是不利的。
- T.B．Kirkwood 的一次性体细胞理论建立在这样的进化原则上，即所有的环境都只有有限的资源，生物体竞争这些资源。只有最有效利用资源的生物体能存活下来。

讨论问题

Q3.1　August Weismann 提出将体细胞和生殖细胞分开讨论的原则。他还提出了衰老是非适应性的特征。讨论为什么这两个原则可以建立现代衰老和寿命进化学的理论基础。

Q3.2　考虑如图 3.14 中所示的两个种群分布的图示。图 3.14A 表示理论上的细胞增长，图 3.14B 表示鸭子的种群分布，该种群在第三个繁殖季开始产卵。在适应性的范畴内，讨论这些数据能表明的对寿命和衰老进化学而言重要的基本原则。

Q3.3　讨论 Fisher 提出的繁殖值对 Medawar 和 Hamilton 的进化学说预测具有怎样的重要作用。

Q3.4　解释为什么 Medawar 的试管假设确立了“自然选择力随衰老而减小”这个重要原则。

Q3.5　讨论遗传漂变的基本过程，以及遗传漂变怎样影响衰老和寿命。

Q3.6　解释为什么自然选择对死亡率的作用力在繁殖开始之前总是最高。解释为什么自然选择对死亡率的作用力，可以用来解释那些为存活到繁殖年龄存在的基因和寿命的遗传基础之间的关系。

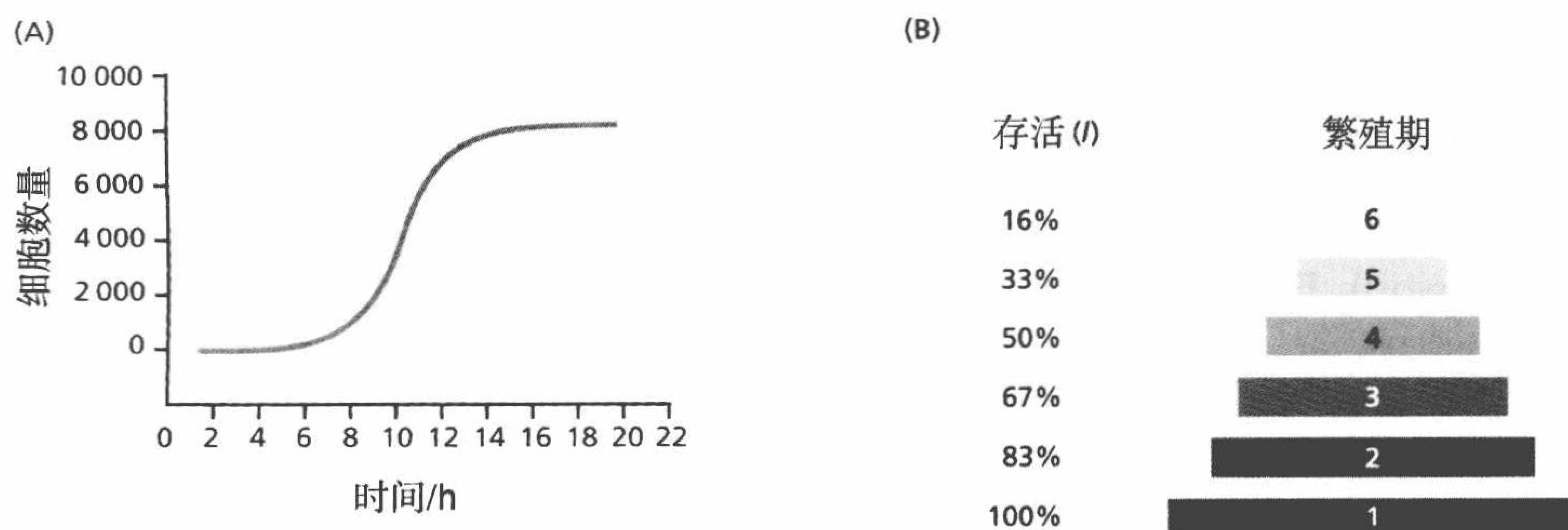


图 3.14

Q3.7　讨论人工选择是如何被用于经验性地验证固有衰老频率与繁殖时间存在关联的。

Q3.8　G.C.Williams 的论述中说到“自然选择会频繁地将青年的活力最大化，以之后的活力降低为代价”。请表述 Willams 所述的衰老进化理论想要表达的内容。

Q3.9　在一次性体细胞衰老理论的范畴内，讨论如下表述：“生殖细胞系不死亡的代价是体细胞的死亡”。

Q3.10　我们现在对寿命和衰老进化学说的理解，展现了科学家们在寻找生物现象背后的真理时，是如何依靠他们前辈的。从查尔斯·达尔文开始，画一条精确的时间线来表示对现代寿命与衰老进化学理解至关重要的主要的事件，以及与重要概念相关的人物。

补充阅读

寿命与衰老的进化理论基础

Darwin C (1958 [1859]) On the Origin of Species, p 495. New York: Signet Classic.

Dawkins R (1989) The Selfish Gene, p 352. Oxford: Oxford University Press.

Fisher RA (1930) The Genetical Theory of Natural Selection, P 272. Oxford: Clarendon Press.

Haldane JBS (1942) New Paths in Genetics, p 206. New York: Harper and Brothers.

Hawkes K (2004) Human longevity: the grandmother effect. *Nature* 428:128-129.

Lahdenpera M, Lummaa V. Helle S, et al. (2004) Fitness benefits of prolonged post-reproductive lifespan in women. *Nature* 428:178-181.

Lotka AJ (1956) Elements of Mathematical Biology, p 465. Mineola, NY: Dover Publications.

Weismann A (1891) Essays upon Heredity and Kindred Biological Problems, p 471. Oxford: Clarendon Press.

进化与寿命

Burke MK & Rose MR (2009) Experimental evolution with Drosophila. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296:R1847-1854.

Charlesworth B (1970) Selection in populations with over-lapping generations: I. The use of Malthusian parameters in population genetics. *Theor Popul Biol1*:352-370.

Hamilton WD (1966) The moulding of senescence by natural selection. *J Theor Biol*12:1 2-45.

Medawar P8 (1952) An Unsolved Problem of Biology, p 24. London: H.K. Lewis and Company.

Reznick DN, Bryant MJ, Roff D, et al. (2004) Effet of extrinsicmortality on the evolution of senescence in guppies.*Nature* 413:1095-1099.

检测长寿的进化模型

Stearns SC, Ackermann M, Doebeli M & Kaiser M (2000) Experimental evolution of aging, growth, and reproduction in fruitflies. *Proc NatlAcad Sci USA* 97:3309-3313.

进化与衰老

Kirkwood TB (1977) Evolution of ageing. *Nature* 270: 301-304.

Kirkwood TB (2002) Evolution of ageing. *Mech Ageing Dev* 123:737-745.

Kirkwood TB & Holliday R (1979) The evolution of ageing and longevity. *Proc R Soc Lond S Biol Sci* 205:531-546.

Partridge L & Barton NH (1993) Optimality, mutation and the evolution of ageing. Natvre 362:301-311.

Rose MR (1984) Laboratory evolution of postponed senescence in rosophilamelanogaster. *Evolution* 38:1004-1010.

Rose MR (1991) Evolutionary Biology of Aging. Oxford: Oxford University Press.

Rose MR, Burke MK, Shahrestani P & Mueller LD (2008) Evolution of ageing since Darwin.J *Genet* 87: 363-371.

Rose M & Charlesworth B (1980) A test of evolutionary theories of senescence. *Nature* 287:141-142.

Williams GC (1957) Pleiotropy,natural selection and the evolution of senescence. *Evolutioin* 11:398-411.

（王卓然　徐　康　译）

第4章 细胞衰老

"每个老年人心里都有一个年轻人在问发生了什么事。"

——Jennifer Yane，艺术家（1854—1900）

细胞是生命的基本单位。人类作为地球上最复杂的机体，当卵子受精的时候，生命的历程便从一个单细胞开始了。细胞生物学的研究为我们提供了生命起源和延续的机理，我们希望能够借助该研究方法探索衰老发生发展的机制。

本章我们将从细胞层面讨论衰老相关问题，在介绍细胞衰老的基本概念的基础上，探索细胞衰老影响器官功能及机体寿命的可能机制。

细胞周期与细胞分裂

真核生物的复制和增殖遵循着固定的时序，我们称之为**细胞周期**（cell cycle）。这一节我们将介绍细胞周期的基本知识，而细胞周期的调控机制将在下一节进行讨论。

细胞周期包括 4+1 个阶段

真核细胞的细胞周期包含 4 个分开的阶段，如图 4.1 所示，即 **G_1 期（第一时间间隔期，gap 1）**、**S 期（复制期，synthesis）**、**G_2 期（第二时间间隔期，gap 2）**和 **M 期（分裂期）**。除此之外，还有 **G_0 期（静止期）**，处于该时期的细胞会暂时离开细胞周期。G_1 期、S 期和 G_2 期统称为**分裂间期**，而对于正常进行有丝分裂的细胞来说，处于 G_1 期的时间最长。

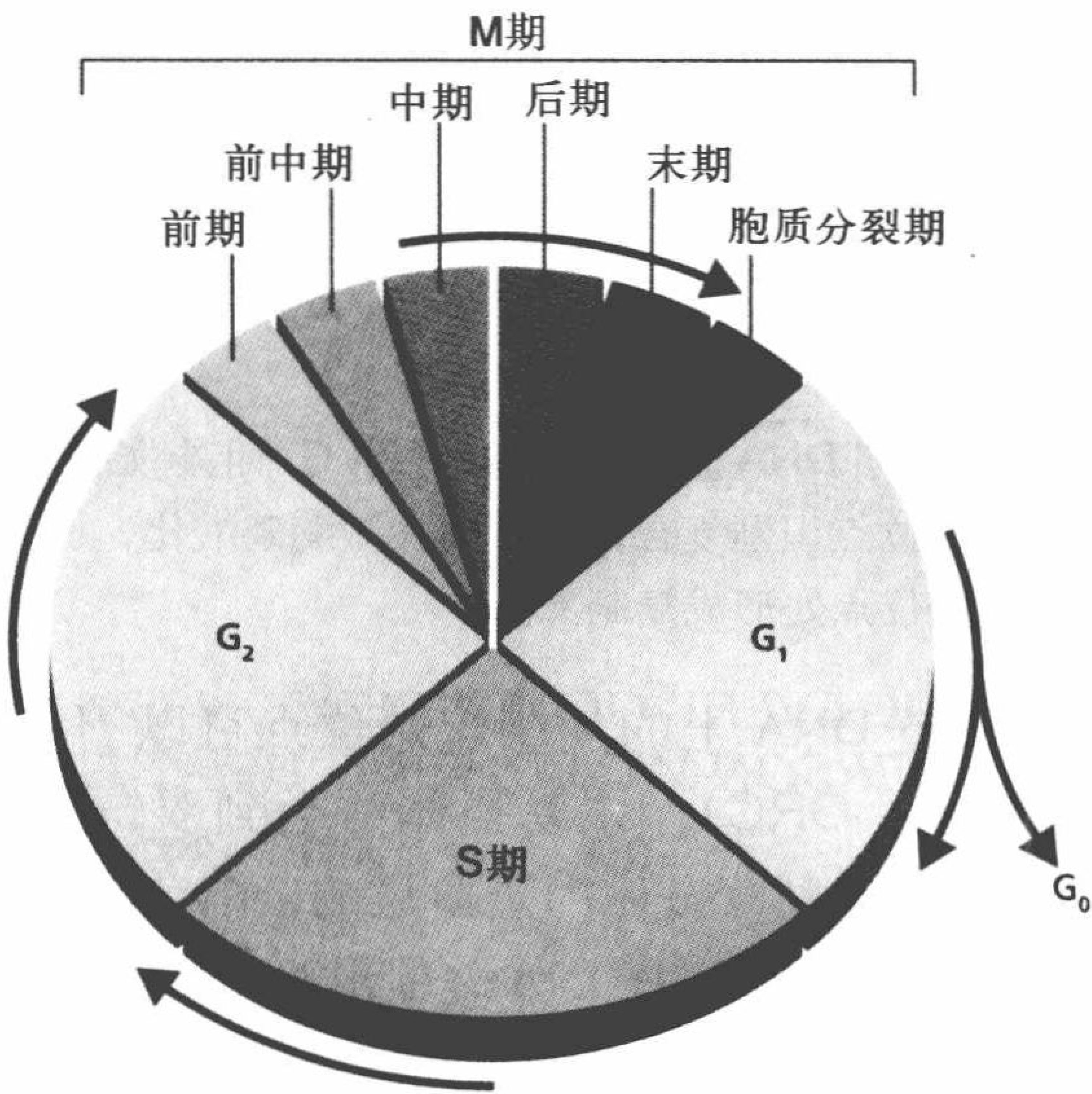


图 4.1 细胞周期。细胞周期包括 4 个时期：G_1 期、S 期、G_2 期和 M 期。G_0 期表示细胞离开细胞周期。

在 G_1 期，细胞增加酶和其他蛋白质的合成为染色体复制做准备，G_1 期还作为检验点来考量现有条件是否适合进行复制。S 期是 DNA 复制期。G_2 期与 G_1 期类似，细胞在此期间为下一个时期，也就是**有丝分裂**（mitosis）准备相关的蛋白质，并且

决定是否进行到下一时期。M 期细胞由一变二，是细胞分裂的最后一个时期。G_0 期的细胞仍处于代谢活跃的状态，但暂时离开了细胞分裂的循环。

DNA 复制发生在 S 期

在细胞分裂前需进行 DNA 复制，该复制过程发生在细胞周期的 S 期。真核细胞的 DNA 储存在双螺旋结构的染色体中。DNA 双螺旋被氢键结合起来成为紧密的整体，将双链打开进行 DNA 复制需要较大的能量，对于单一的酶促反应来说是远远不够的。真核细胞将解链过程分解为成千上万的小反应单元，从而解决了能量不足的问题。解链从**复制起始位点**（replication origin）开始，这些位点的 A-T 碱基对含量较高，相对 G-C 碱基对来说能量较低，解链所需的能量较少（图 4.2）。

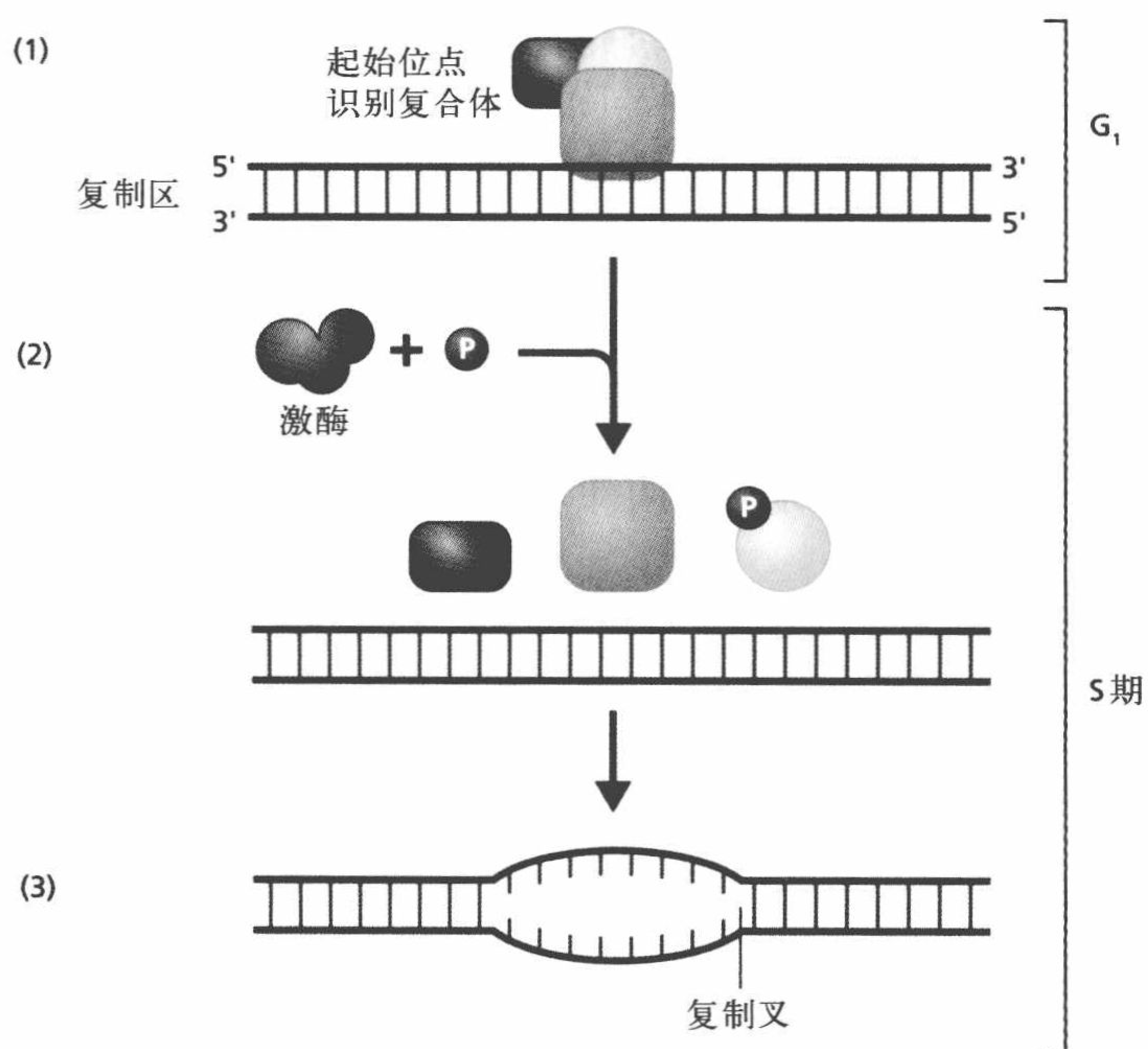


图 4.2　S 期 DNA 复制的准备。（1）G_1 期，起始位点识别复合体结合到双链 DNA 的复制起始位点上。（2）起始位点识别复合体的蛋白被激酶磷酸化，引起该复合体的降解和 DNA 双链的分离。（3）DNA 复制起始位点处形成复制叉。

双链 DNA 上的复制起始位点可以召集起始位点识别复合体（origin recognition complex，ORC），该复合体结合到双链 DNA 上标志着 G_1 期的结束和 S 期的开始。起始位点识别复合体内蛋白质的磷酸化，将该复合体分离进而引起复制起始位点双链 DNA 的分离，做好 DNA 复制的准备。

细胞分裂发生在 M 期

当 G_2 期的细胞分裂调节蛋白接受到相应的胞内信号后，细胞开始进入 M 期来完成

由一变二产生两个细胞的过程。M 期可划分为 6 个阶段（图 4.3），前 5 个阶段称为**有丝分裂**（mitosis），最后一个阶段称为**胞质分裂**（cytokinesis）。**前期**（prophase）是有丝分裂的第一个阶段，该时期两个**中心体**（centrosome）分离形成**纺锤体极**（spindle pole）并向核膜的两极移动。在中心体分离的同时，**纺锤体**（mitotic spindle）开始多向生长，**凝集素**（condensin）在该时期将染色体浓缩。接着，在有丝分裂的第二个阶段即**前中期**（prometaphase），核膜消失，纺锤体连接在**姐妹染色单体**（sister chromatid）上。

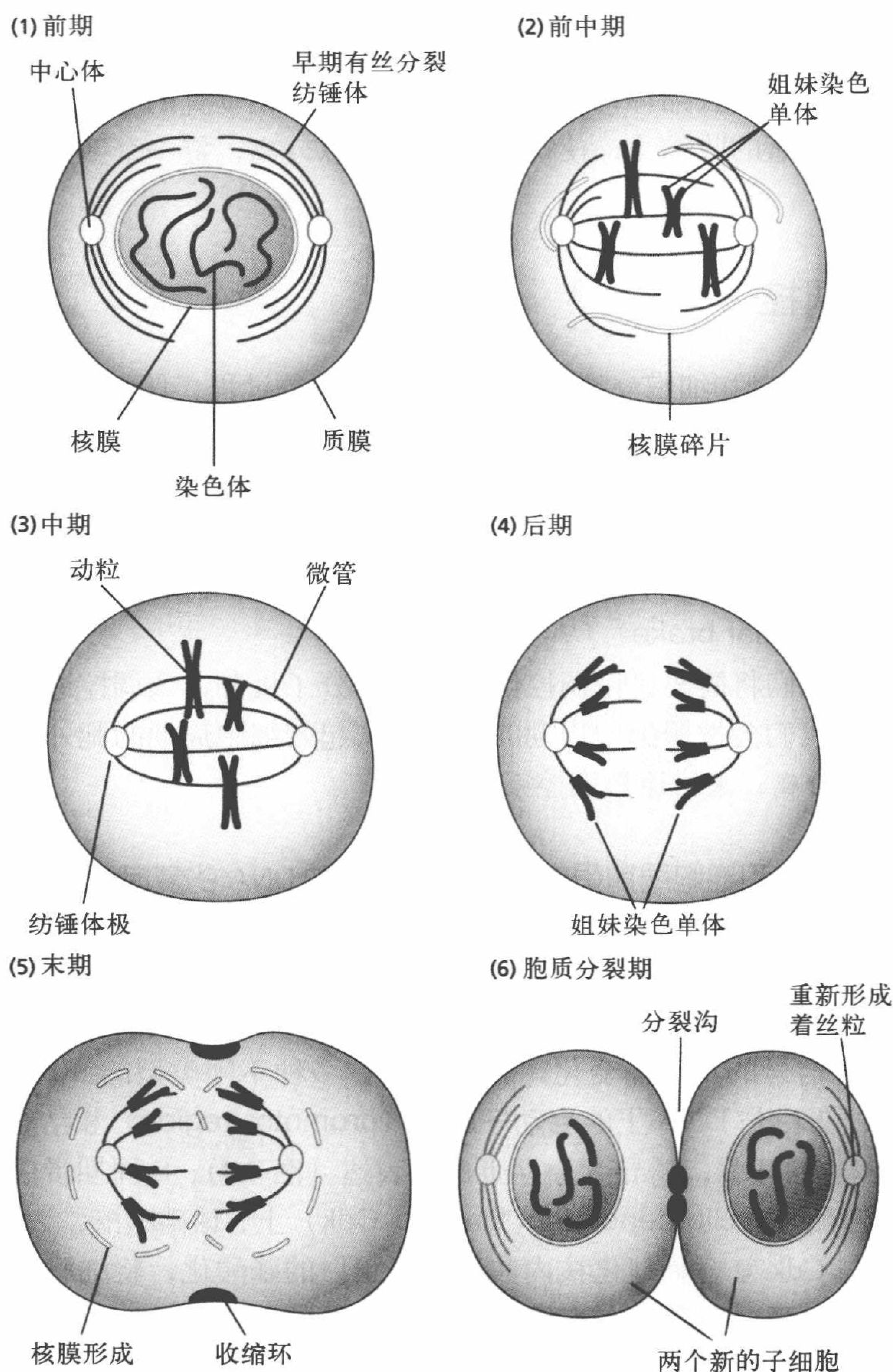


图 4.3　M 期的 6 个阶段。（1）前期：两个中心体分离，纺锤体扩张。（2）前中期：核膜分解，纺锤体连接到着丝粒上。（3）中期：姐妹染色单体排列在赤道面，纺锤体间相互连接。（4）后期：姐妹染色单体分离形成子代染色体，有丝分裂极向两端分离。（5）末期：细胞中部形成收缩环，核膜在两组子代染色体周围形成。（6）胞质分裂期：收缩环将细胞分为两个子细胞。

前期和前中期为染色质分离提供了姐妹染色单体。分离前最后的准备发生在**中期**(metaphase),这个时期染色单体排列在位于两个纺锤体极中间的赤道面上,与此同时,纺锤体极分别将姐妹染色单体向自己拖拽。染色体真正的分离发生在**后期**(anaphase),**后期促进复合物**(anaphase-promoting complex,APC)释放蛋白水解酶,降解将姐妹染色单体连接的黏连蛋白。黏连蛋白的降解致使姐妹染色单体分离,新产生的两组染色体开始向纺锤体极迁移。下一个阶段,**末期**(telophase),核膜开始包被新生产的两组染色体且慢慢扩大,染色体解固缩,开始编码核、质蛋白。

最后一个阶段是胞质分裂期,**肌动蛋白**(actin)和**肌球蛋白**(myosin)在即将分开的两个细胞中间形成收缩环,收缩环形成与纺锤体相垂直的分裂沟。肌动蛋白和肌球蛋白能够形成显著的收缩力,使得两个细胞得以分离,每一个新细胞都包含完整的染色体和细胞器。

细胞周期的调控

精确的DNA复制和细胞分裂是有机体内最重要的过程,任何一个环节出现问题都有可能导致细胞功能的失调甚至一些疾病的发生。真核细胞有一套复杂的调节系统对DNA复制进行精确调控来保证DNA复制的准确性,细胞周期中有若干“检验点”来评估细胞分裂是否进行到下一步骤。在调节系统正常运转的情况下,一旦检测到错误,染色体复制和细胞分裂会暂停直至错误被修复。由检验点导致的DNA复制暂停也被称为**分子刹车**(molecular brake)。

在本章中,我们将简要讨论调控细胞周期的分子机制,该调控过程也被称为细胞周期调控系统。我们会按照细胞周期的顺序,从起始细胞周期的胞外信号到胞质分裂过程中的子细胞分离,来讨论该调控系统。

S细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖性激酶启动DNA的复制

DNA复制被称为**细胞周期蛋白**(cyclin)的核蛋白所启动,胞外的有丝分裂信号通过如生长激素等物质诱导核内有丝分裂信号蛋白的合成,进而启动细胞周期。信号蛋白会随着胞外信号的不同而变化,就是说,有多种不同类型的S周期蛋白被表达。核有丝分裂信号蛋白与DNA上的**启动子区域**(promotor region)相结合,启动子能够“开启”基因表达的开关,诱导S周期蛋白的表达(图4.4)。S周期蛋白结合到**周期蛋白依赖性蛋白激酶**(cyclin-dependent kinase,Cdk)上,该磷酸酶常表达于细胞核内。细胞周期蛋白与Cdk复合物催化核内其他信号蛋白的磷酸化,将细胞周期向S期推进并开始细胞复制。蛋白磷酸化在真核生物细胞信号中十分常见,该信号通路是最早发现的将复制与寿命联系在一起的生化机制,我们将在下一章中进行系统的讨论。

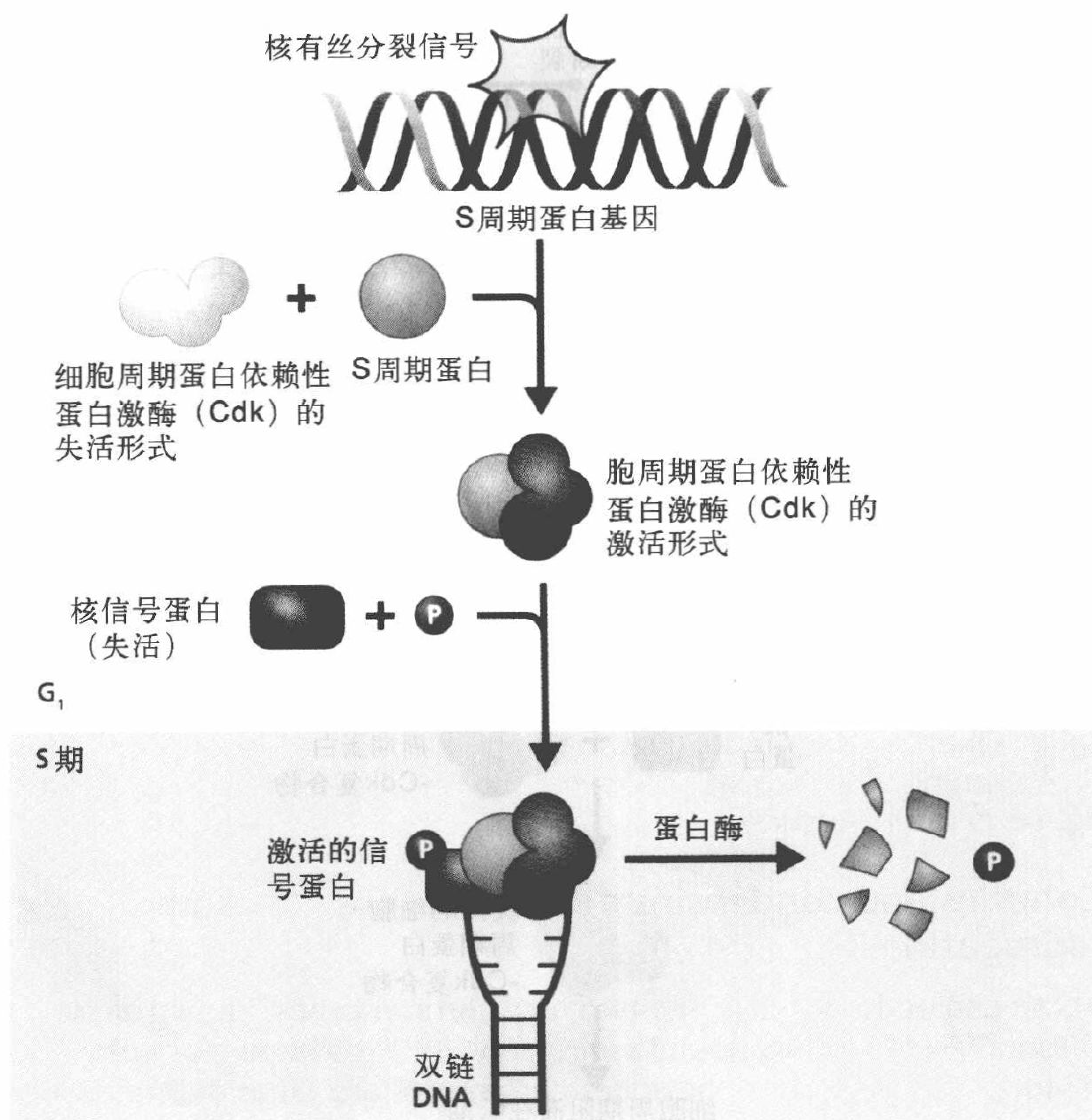


图 4.4　细胞周期蛋白启动 DNA 复制。胞外有丝分裂信号传递到细胞内，引起 S 细胞周期蛋白表达。S 周期蛋白与细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶（Cdk）结合并激活其活性，该蛋白将其他蛋白磷酸化使得细胞周期进入 S 期并启动 DNA 复制。当 DNA 复制开始后，S 周期蛋白被蛋白酶降解，Cdk 蛋白随即失活。

当细胞进入到 S 期后，DNA 的复制刺激细胞内**蛋白酶**（protease）的表达，蛋白酶能够将细胞周期蛋白与 Cdk 分离并诱导细胞周期蛋白降解，该反应能够保证在一个细胞周期中只进行一次 DNA 复制。

p53 信号通路在 G_1 期到 S 期过渡时阻止 DNA 复制

在细胞周期中存在若干检查点来保证 DNA 复制的准确性，p53 通路就是检查点之一，来防止受损的 DNA 进行复制。例如，当 DNA 由于自由基（自由基将在本章后续进行介绍）的破坏而发生损伤时，DNA 损伤修复系统在检测到该损伤后会对该区域进行修复，激活磷酸化核蛋白 p53 的蛋白激酶。p53 的激活会引起其与 p21 蛋白基因的启动子区域的结合，p21 蛋白能够抑制细胞周期蛋白 - Cdk 复合物的活性进而暂停细胞周期（图 4.5）。当修复完成后，蛋白酶被激活使得 p21 与细胞周期蛋白 - Cdk 复合物分离，细胞周期得以向 S 期进行。此外，p53 信号通路还与端粒缩短相互作用进而影响细胞衰老。

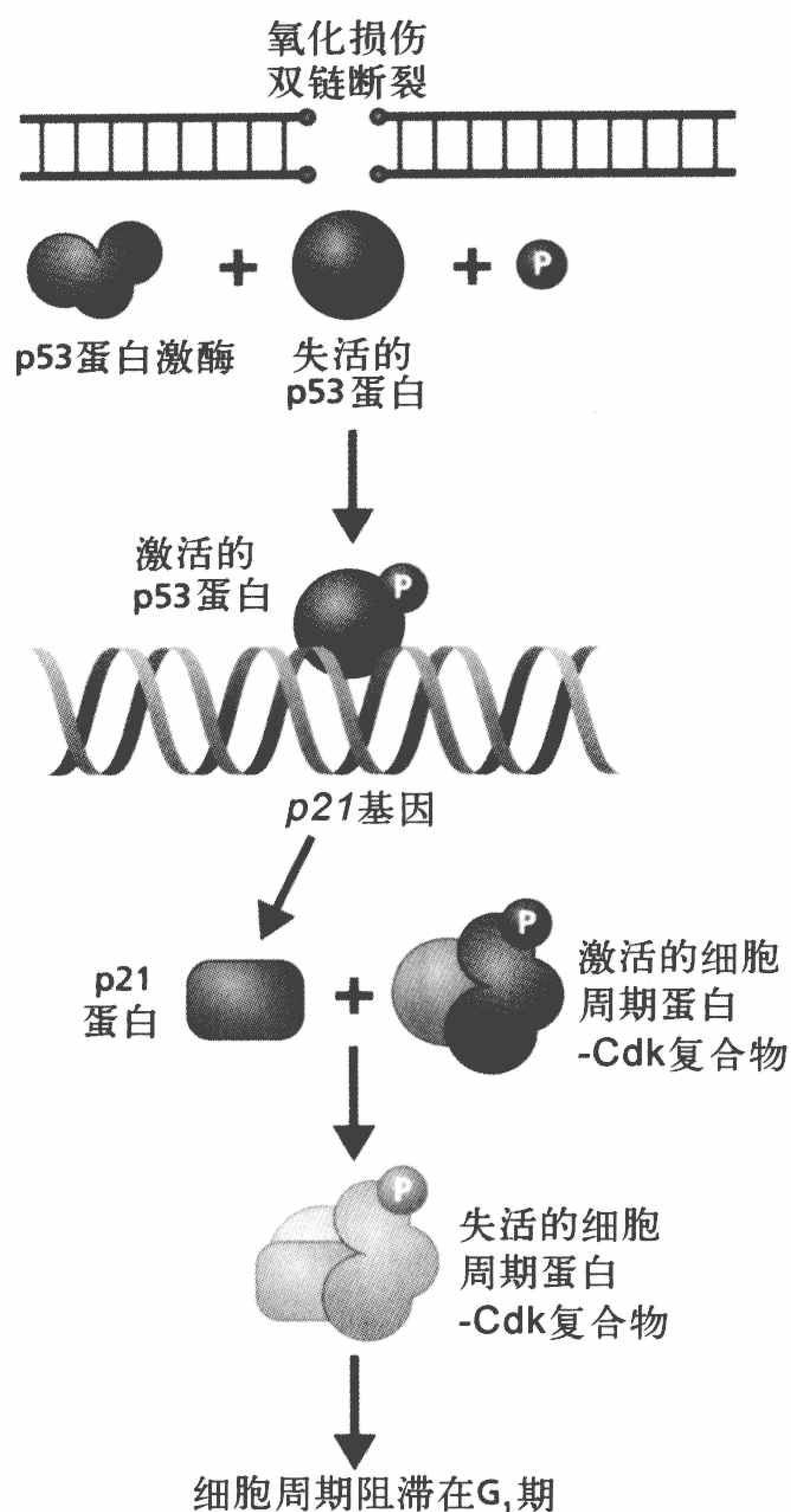


图 4.5 G_1 期的细胞周期检查点，p53。当超氧自由基等引起 DNA 损伤时，修复机制会激活 p53 蛋白激酶。磷酸化的 p53 蛋白结合到 p21 基因的调节区域，激活 p21 蛋白的表达。p21 蛋白结合到细胞周期蛋白 - Cdk 复合物上，使该酶失活并暂停细胞周期。当 DNA 损伤被修复后，p21 蛋白会被蛋白酶降解，细胞周期继续向 S 期进行。

许多蛋白质参与 DNA 的复制

完成 DNA 的准确性检验后，细胞周期蛋白 - Cdk 复合物被激活，DNA 开始复制。DNA 的复制需多种蛋白质有序合作（图 4.6A），其中，**解旋酶**（helicase）利用水解 ATP 释放的能量将 DNA 分离为单链作为复制的模板，单链 DNA 结合蛋白使两条链保持分离状态。**引物合成酶**（primase）产生短序列 RNA 来起始复制过程，解旋酶和引物合成酶组成的复合物称为**引发体**（primosome）。在双链打开且被 RNA 起始后，DNA **聚合酶**（polymerase）开始在单链的 3' 端添加核苷酸来合成 DNA，DNA 聚合酶仅能沿 5' → 3' 方向移动，所以 DNA 新链的合成仅能沿 5' → 3' 的方向进行。

DNA 复制可以在复制起始位点处双向进行。以亲代 DNA 的两条链为模板，沿复制叉行进方向，亲代 DNA 3' → 5' 方向的模板链称为**先导链模板**（leading strand template），与之对应的新合成的 DNA 链称为**先导链**（leading strand）；亲代 DNA 5' → 3' 方向的模板链称为**后随链模板**（lagging strand template），与之对应的新合成的 DNA

链称为**后随链**（lagging strand）。由于 DNA 聚合酶仅可沿新链 5' → 3' 方向合成 DNA，因此先导链可以相对顺利的直接合成(图 4.6B)。然而，DNA 聚合酶如何从一条由 3' → 5' 方向起始的母链复制出新的 DNA 链呢？复制机制通过让 DNA 复制酶在后随链模板上倒着从 5' → 3' 方向移动以产生后随链。而对于后随链来说，随着复制叉的进一步打开，RNA 引物才能与 DNA 单链结合，因此后随链只能产生若干段 DNA 片段，我们称其为**冈崎片段**（Okazaki fragment）（图 4.6C），该过程需要 RNA 引物进行不断的起始，最后再由 **DNA 连接酶**（DNA ligase）将冈崎片段连接起来成为完整的一条链。

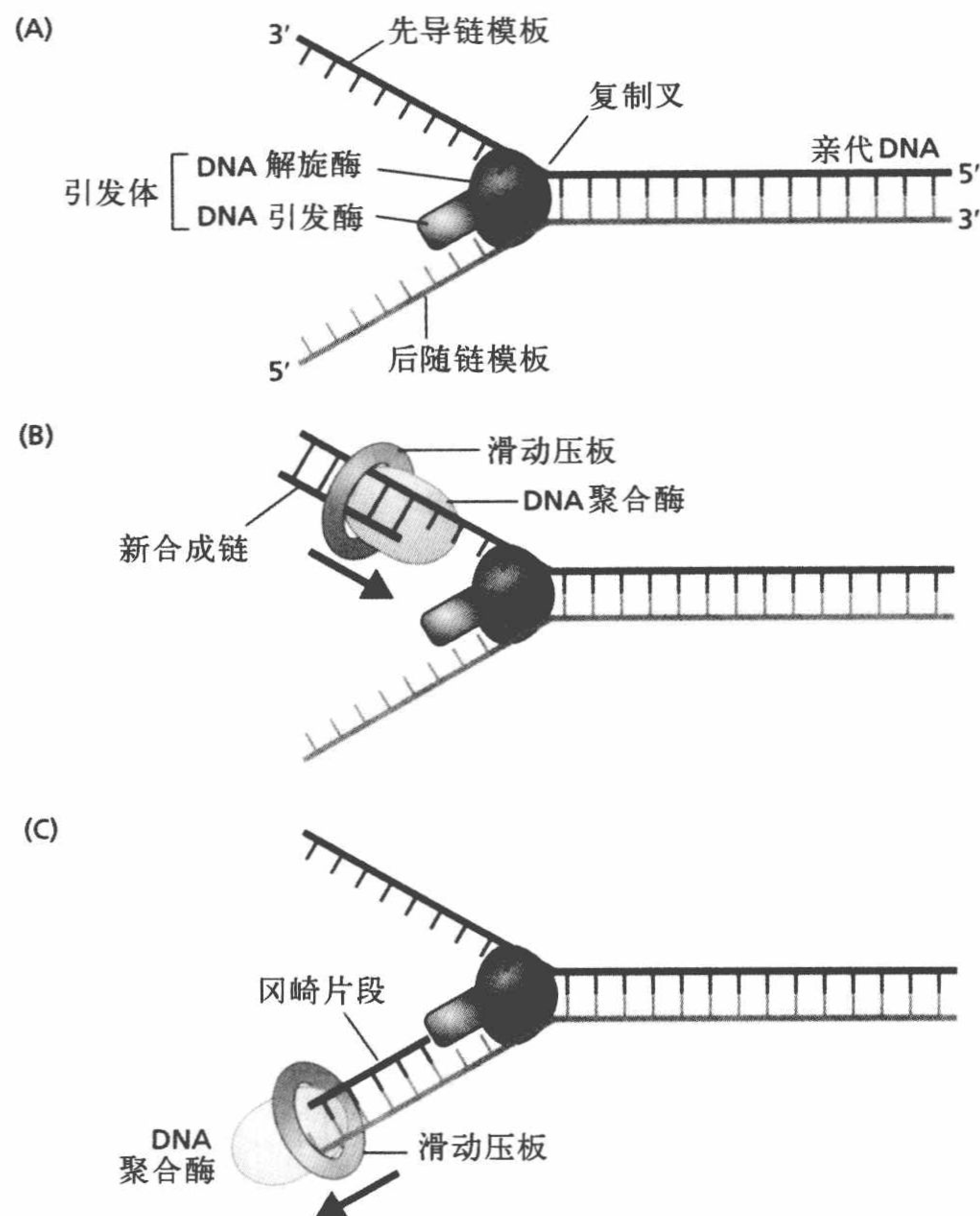


图 4.6 DNA 复制。(A) 解旋酶将 DNA 双链分离为单链，引物合成酶准备 RNA 来起始复制过程。(B) 在先导链合成中，DNA 聚合酶沿 5' → 3' 方向合成 DNA，只需要一个引物来起始复制过程。(C) 在后随链合成中，随着复制叉不断打开，DNA 聚合酶合成若干冈崎片段，最终冈崎片段连接起来形成完整的 DNA 链。在 DNA 聚合酶沿模板移动时，滑动压板将其保持在模板链上。

黏连蛋白和凝缩蛋白有助于染色体的分离

在 S 期结束时，新生的两条姐妹染色单体被**黏连蛋白**（cohesin）绑在一起（图 4.7）。然而姐妹染色单体比较大，并且相对来说比较杂乱，在一定程度上会抑制后续的姐妹染色单体分离过程。G_2 期合成的**凝缩蛋白**（condensin）能够减小染色体的体积，使得 M 期的分离过程得以顺利进行。另一个对于染色体分离起到重要作用的复合

物是**着丝粒**（centromere），着丝粒能够将两个染色单体连接在一起，同时也是**着丝点**（kinetochore）形成的位置，着丝点能够将着丝粒与纺锤体相连。

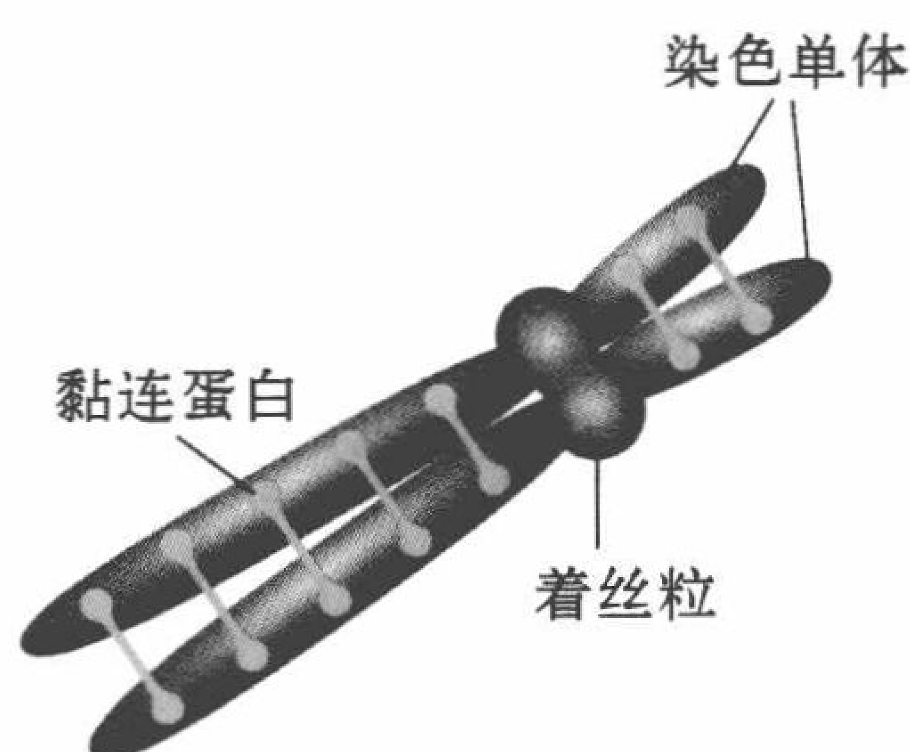


图 4.7　S 期末期的姐妹染色单体。着丝粒和黏连蛋白将姐妹染色单体连接在一起。

分裂中期到后期的过渡标志着细胞周期最后的检查点

G_2 期到 M 期的过渡需要细胞周期蛋白 - Cdk 复合物的调节，该过程与图 4.4 的描述相类似，只不过此时表达的细胞周期蛋白为 M 周期蛋白。当通过该过程的细胞周期检查点后，细胞周期开始进入 M 期。细胞周期中最后的调节作用发生在中期到后期的转变过程中，该过程包括细胞周期蛋白 - Cdk 复合物的磷酸化 - 去磷酸化调剂机制，以及分裂中期到后期的过渡过程中蛋白水解酶的参与。其中**后期促进复合物**（anaphase-promoting complex，APC）就是发挥重要作用的蛋白质之一，该蛋白质是**泛素连接酶**（ubiquitin ligase）家族的一员，该蛋白家族中的很多酶参与到错误折叠蛋白的降解过程中。在第 9 章中将讲到，泛素连接酶在阿尔茨海默病和帕金森病的形成过程中也发挥着重要作用。

APC 降解**分离酶抑制蛋白**（securin），该蛋白质包围在黏连蛋白周围使姐妹染色单体连接,可以阻止姐妹染色单体在中期前分离。将分离酶抑制蛋白从黏连蛋白移走后，纺锤体连接到着丝粒上,染色单体开始分离。APC 也能够促进残留的细胞周期蛋白降解，确保一个细胞周期内 DNA 仅复制一次。此后，细胞周期可畅通无阻的进入末期及胞质分裂期，最终产生两个新的细胞。

功能完善的细胞能够在 G_0 期退出细胞周期

细胞在接收到来自外界的**丝裂原**（mitogen）后起始细胞周期。丝裂原有多种形式，包括激素、神经肽、类固醇，有些由较远的细胞产生，也可以由附近的细胞分泌。如果细胞没有在合适的时候接收到来自外界的分裂信号，细胞会解散细胞周期调控系统，进入到 G_0 期。G_0 期的细胞可以去完成其生理功能而不需要将能量转移到细胞分裂上。一些成体细胞在给与适当的分裂信号后可以重新进入 G_1 期，G_0 期与 G_1 期的转换可以迅速并持续发生，该现象在人类肠道细胞中可以观测到（每 3 ～ 4 天进行一次转换），而其他组织细胞大多数处于 G_0 期,并不经常发生分裂（肝脏细胞平均每年只分裂一次）。

表 4.1 是不同 G_0 期长度的细胞举例。完全有丝分裂细胞在整个成体细胞生命周期

内均在进行复制；半有丝分裂细胞复制频率较低；后有丝分裂细胞在成体细胞周期内不再进行复制。G_0 期与 G_1 期转化的机制尚不明确，但该过程在复制性衰老中发挥重要作用。

表 4.1　完全有丝分裂细胞、半有丝分裂细胞、后有丝分裂细胞举例

完全有丝分裂细胞	半有丝分裂细胞	后有丝分裂细胞
纤维母细胞	肝细胞	心脏细胞
胶质细胞	视觉细胞	骨骼肌细胞
角质细胞	毛囊细胞	脑细胞
血管平滑肌细胞		
晶状体细胞		
内皮细胞		
淋巴细胞		
肠道细胞		
生殖细胞		
干细胞		

复制衰老

细胞衰老理论指出，细胞功能的失调会引起机体衰老，而机体衰老又反映了细胞功能的减退。细胞分裂能力的减退或消失也是衰老的重要标志，我们称之为**复制衰老**(replicative senescence)。在本章中，我们将就细胞寿命是否有限进行讨论，探究细胞寿命如何影响机体衰老。

一个错误使得细胞衰老的发现推迟了 50 年

1912 年，Alexis Carrel 将分离出的一片鸡心组织放置在鸡血浆和液态鸡胚组织形成的混合物上。尽管其具体成分还未知，但血浆中含有蛋白质，可以形成细胞生长的基质，液态的鸡胚组织可以提供细胞生长所需的营养物质。几天后，鸡心组织上长出了新的细胞。在 Montrose Burrows 的帮助下，Carrel 成为了第一个可以在体外成功培养细胞的人。

在接下来的几天，细胞生长变得缓慢并逐渐停止，液化的鸡胚组织耗尽且没有额外的细胞生长空间。Carrel 将一部分细胞移出到新的培养皿中，并更换了新的血浆和鸡胚。与之前一样，细胞在新环境中继续分裂直到新的容器也长满了。1912 年开始的细胞培养工作一直进行到 1946 年 Carrel 去世，将人们引入了细胞是永生的这个误区。至此，细胞可以在体外无限传代的理论已经被广泛接受，近 50 年中也几乎没有受到质疑。然而，科学家们意识到，Carrel 的细胞培养方法中采用的液态鸡胚组织并没有完全去除血清中的活细胞，也就是说，细胞并不是永生的，而是在每次更换培养基的时候加入了新

的细胞。但近 50 年来细胞永生的学说实在太深入人心，以至于所有质疑此学说的实验结果都被认为是系统误差或者人为操作失误。1961 年，费城 Wistar 研究所的 Leonard Hayflick 和 Paul Moorhead 经数次重复实验，终于谨慎地发表了他们的成果，证实人胚成纤维细胞会在数次传代后死亡。

Hayflick 和 Moorhead 的研究成果创建了细胞老年学领域

Hayflick 和 Moorhead 对于正常细胞向恶性肿瘤的转变机制非常感兴趣。他们选择人胚成纤维细胞作为研究对象（在 1961 年是合法的），原因是这类细胞没有暴露在会扰乱其内部机制的外界环境中，可以作为研究癌症发生的对象。他们没有像 Carrel 那样将细胞培养在切碎的组织上，而是利用组织消化酶**胰蛋白酶**（trypsin）将细胞从胚胎组织分离，再在培养瓶中进行培养（图 4.8）。于是，细胞悬浮在含有必需营养物和细胞生长因子的培养基中。

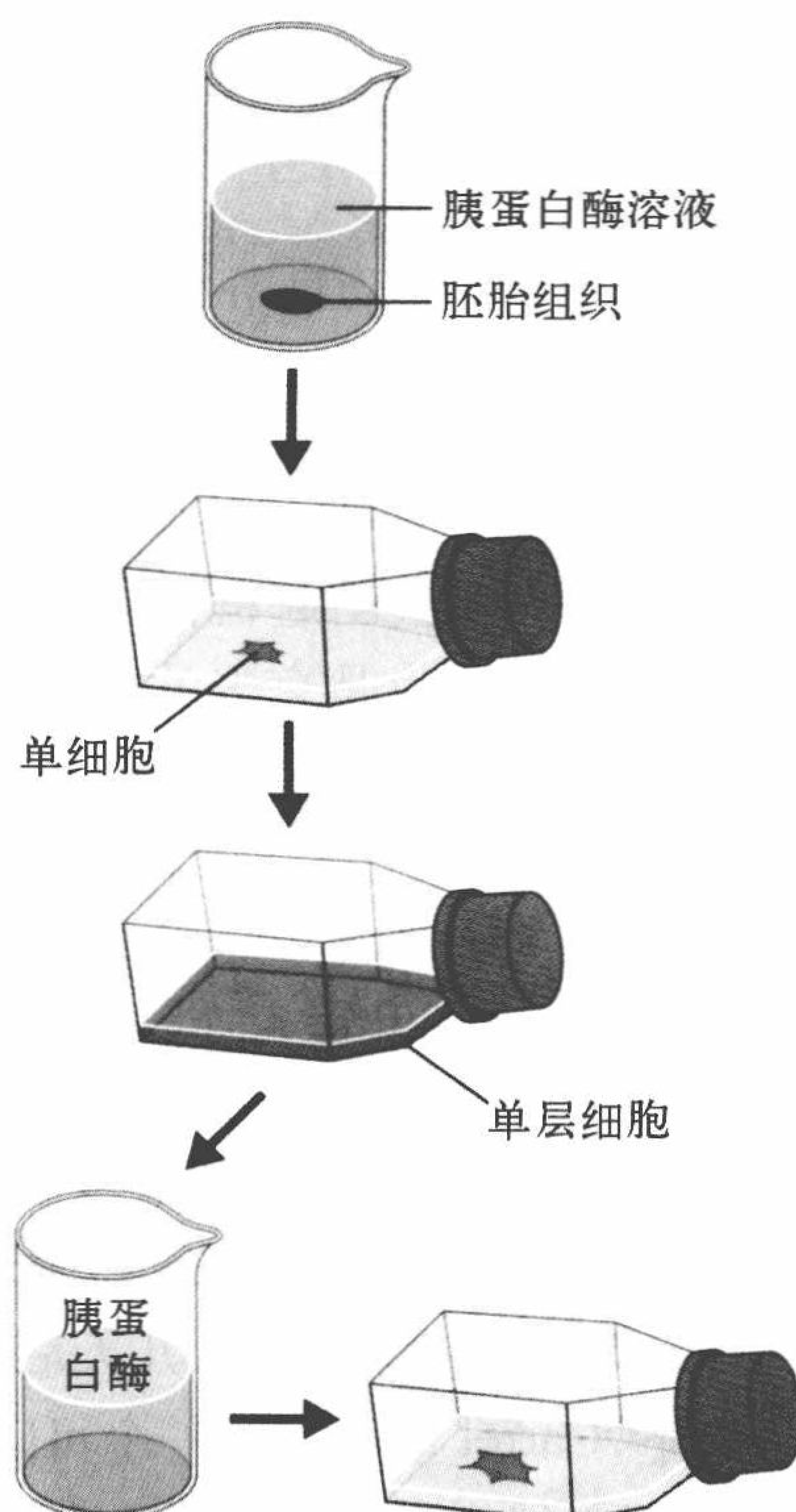


图 4.8 细胞体外培养检测细胞寿命。成纤维细胞被胰蛋白酶分离为单细胞，培养在无细胞的胎牛血清培养基中。当细胞长满后（到达汇合点）再次用胰蛋白酶消化，分离部分细胞重新接种。每次传代认为经过了一次群体倍增。

实验进行几个月后，Hayflick 和 Moorhead 发现细胞经过 40 ~ 60 次群体倍增后便不再分裂了，细胞最终的群体倍增数也被称为**海弗利克极限**（Hayflick limit）。然而，细胞永生化理论在当时的生物学家脑海中已根深蒂固，科学委员会无法接受细胞培养

会达到群体倍增终点的实验结果，他们认为 Hayflick 和 Moorhead 的细胞培养过程中会引起染色体的损伤进而导致细胞死亡，并且培养过程中染色体的损伤存在性别差异。为解决这些质疑，Hayflick 和 Moorhead 做了另外的一个实验，在该实验中，两种性别来源的细胞均进行染色体结构完整性检测来探究性别是否对于存活率有影响。按照 Hayflick 的描述，实验是这样进行的（图 4.9）：

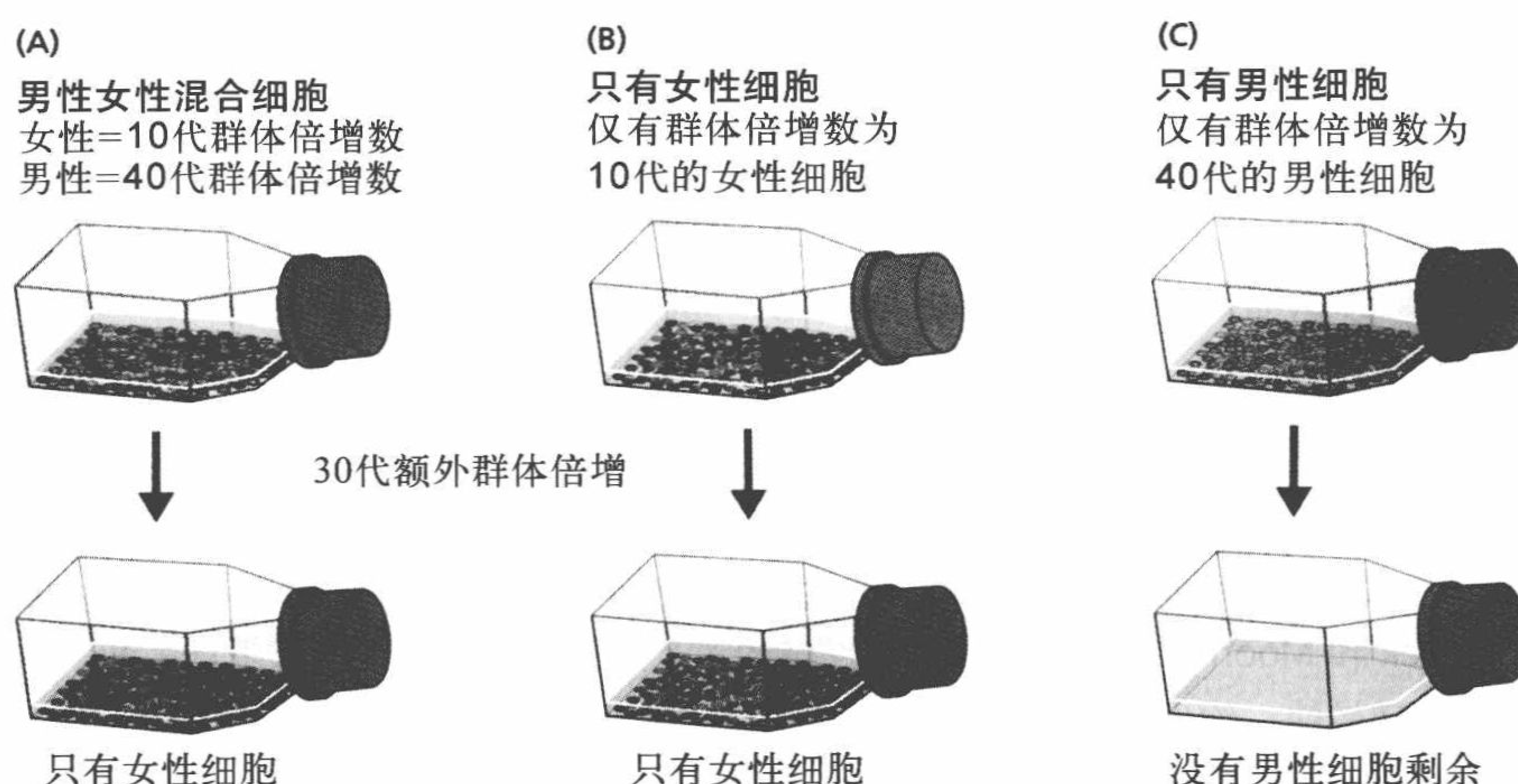


图 4.9 Hayflick 和 Moorhead 实验验证细胞体外传代培养是否存在有限寿命。 Hayflick 和 Moorhead 设计三个实验组。(A) 10 代年轻的女性细胞（红色）和 40 代年老的男性细胞（蓝色）等量混合，经 30 次群体倍增后，只有女性细胞可以继续分裂。(B) 10 代年轻的女性细胞纯培养，30 次群体倍增后，细胞仍保持分裂能力。(C) 40 代年老的男性细胞纯培养，30 次群体倍增后已没有细胞存活。

“我们将 10 代（年轻的）女性细胞和 40 代（年老的）男性细胞等量混合，同时培养没有混合的细胞作为对照。再经过 30 次传代培养后，混合组只有女性细胞存活，男性细胞在几周前当它们到达约 55 代后就已经全部死亡；男性年老细胞纯培养组几周前也已全部死亡；女性年轻细胞纯培养组仍然保持生机。”（Hayflick and Moorhead，1961）

至此，体外培养的细胞含有有限传代寿命的理论被人们所接受，并开启了一个全新的研究领域——**细胞老年学**（cyto-gerontology）。

体外培养细胞的三个生长阶段

除了细胞体外培养寿命有限的理论外，Hayflick 和 Moorhead 还首次对细胞生长过程进行了描述，将细胞生长分为三个阶段（图 4.10）。其中，第一期细胞刚从供体中移取出来接种到培养基中。该段时期的细胞处于一个相对缓慢的生长过程，会经历 10 ～ 12 次群体倍增，约 2 ～ 3 个月。第一期是细胞对于新的体外生长环境的适应过程。第二期，细胞进入稳定而持续的增殖阶段，会持续 8 ～ 9 个月直至细胞生长至 30 ～ 40 个群体倍增数。第二期的培养过程中，细胞有可能会由于环境的改变而发生突变，有的细胞会由于突变而拥有了无限增殖能力；最终，细胞进入第三期，该期细胞增殖速率变慢并于第 12 个月后逐渐丧失分裂能力。后续研究表明，部分细胞不再进行增殖，

但在之后的一段时间内仍保持着生物学活性。

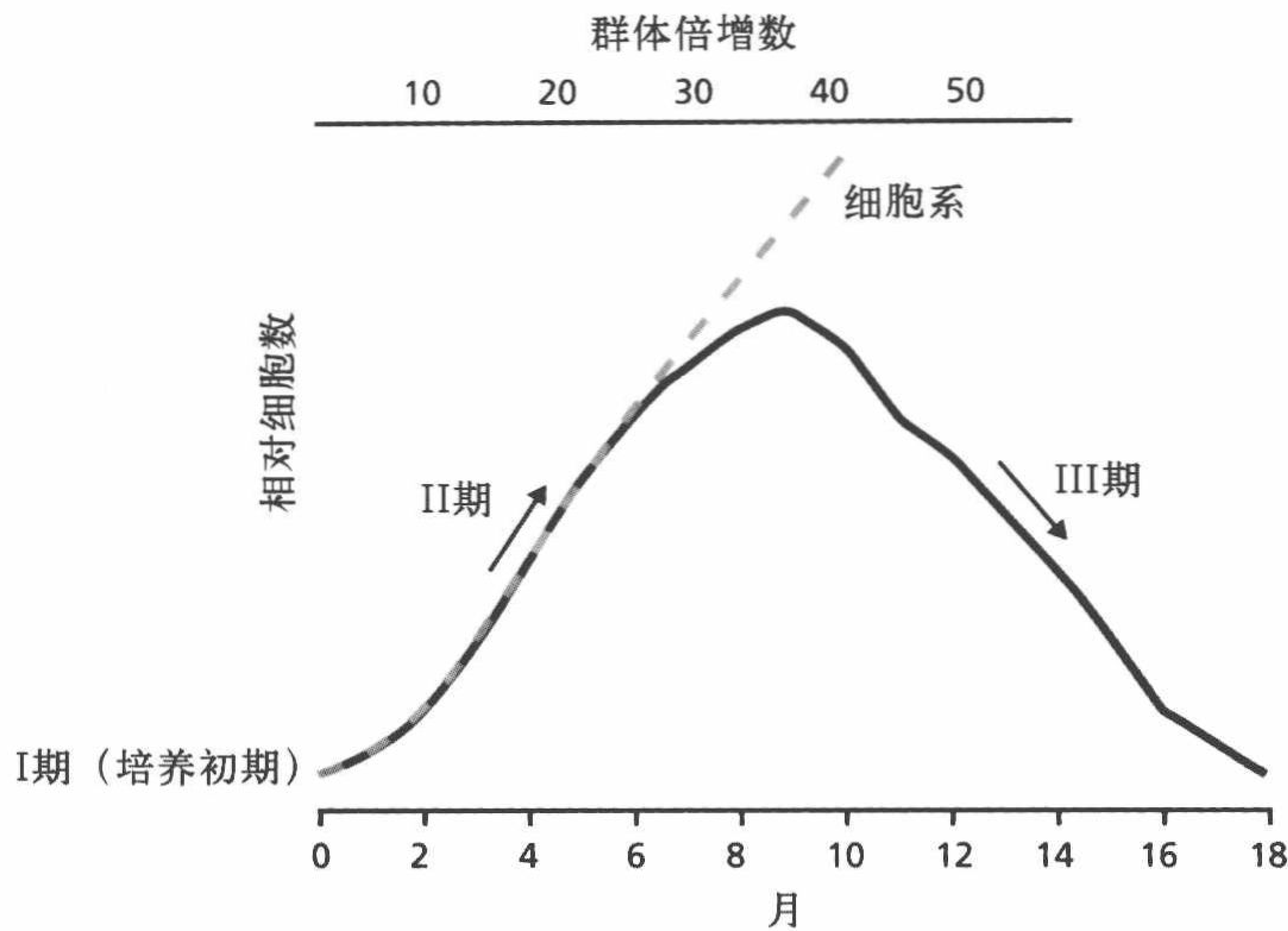


图 4.10　Hayflick 和 Moorhead 描述细胞培养增殖的三个阶段。第一期细胞处于培养初期，增殖速率较慢；第二期增殖较快，约生长至其最大群体倍增数的 70%。该时期的细胞有可能因为自发或干预而发生突变成为细胞系；随着群体倍增数进一步增加而细胞开始死亡的时期为第三期。（L. Hayflick and P.S. Moorhead. *Exp. Cell Res*. 25:585-621, 1961. Elsevier 许可）

细胞复制寿命有限的结论已经被广泛接受，4 周内没有发生群体倍增即认为是到了培养细胞的寿命极限，但并不意味着所有的细胞都丧失了分裂的能力。机体中的细胞衰老速率并不均一，事实上，一些无法再进行群体倍增的衰老细胞仍具有分裂的潜能（相对应的，一些倍增数并不多的年轻细胞却丧失了分裂能力）。若从一个 4 周时间没有进行增殖的细胞群体中移出一部分继续培养，某些移出培养的新克隆能够获得增殖曲线中二期的生长特性，也就是说，被认为已丧失分裂能力的细胞群体中仍包含有分裂能力的细胞个体。与人类的寿命相似，细胞群体中也存在着衰老速率及个体寿命的不同。

表 4.2　若干物种的胚胎成纤维细胞群体倍增率及最长寿命比较

物种	群体倍增率	物种最长寿命 / 年
蝙蝠	16~29	3~10
鸡	35~40	6~10
马	30~40	35~40
人	45~60	115~120
小鼠	12~15	4~5
兔子	21~27	40~15

种间比较显示群体倍增速率在不同物种中差别较大（表 4.2），并且，群体倍增速率和寿命之间也没有明显联系。实验室常用的小鼠平均寿命是 3 ～ 4 年，成纤维细胞约进

行 15 次倍增；人类的最大寿命是 115 ～ 120 年，成纤维细胞约倍增 45 ～ 50 次（图 4.11）；而鸡的最大寿命为 6 ～ 10 年，但其群体倍增数相比小鼠来说却更接近于人。

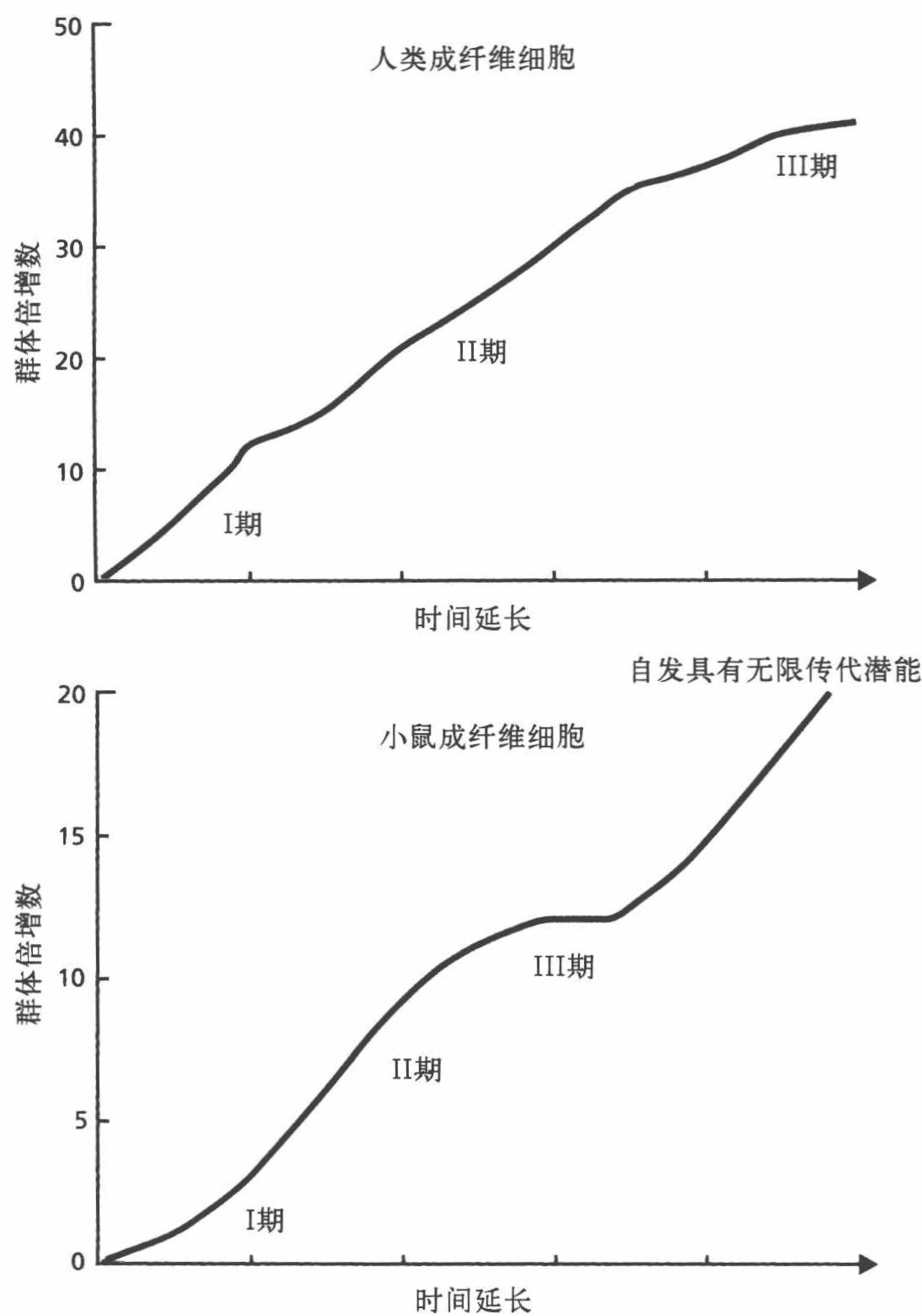


图 4.11　人类和小鼠胚胎成纤维细胞群体倍增速率描述。人类成纤维细胞最大群体倍增数可达 45 ～ 50 次，而小鼠成纤维细胞分裂速率比人类要慢 15 ～ 20 个群体倍增数，并经常出现突变为无限传代细胞的现象。

并不是所有细胞都有有限的传代寿命，从某些小鼠组织中移取的细胞能够无限传代，被认为是自发的永生化。灵长类和禽类细胞在培养过程中自发突变为无限传代的概率较低，但是可以通过对其基因组进行人为修改使其获得无限倍增寿命。例如，将猿猴病毒 SV40 T 抗原基因转染（将某一物种细胞的 DNA 导入到其他物种的细胞中）到人类或其他灵长类细胞中便可以使细胞获得无限的传代寿命。例如，如信息栏 4.1 中所描述的，癌症细胞能够无限传代，这种细胞被称为**细胞系**（cell line）。细胞系由于其易于复制和基因组较为齐整的特性已在生物研究中广泛应用。

信息栏 4.1　HeLa 细胞：她的还是大家的？

现代分子生物学家已经利用永生化的细胞系来解决几乎所有可以想到的科学问题，这些细胞可以从商业机构购买或从政府的保存机构获得。可是，曾经这样的细胞系是不存在的，直到 1951 年的一个冬天。

34 岁的 Henrietta Lacks 是 5 个孩子的母亲。1951 年 2 月 9 日，她因患宫颈癌而在巴尔的摩医院开始进行化疗。医院的住院医师 George Gey 对于肿瘤细胞的生长非常感兴趣，在化疗前他请求留存一小块肿瘤样品。此前他都没有能从其他种类的肿瘤细胞中培养出长期生存的细胞，但 Henrietta Lacks 的宫颈癌细胞与其他细胞不同，在细胞接种到培养基几个小时后，细胞开始生长。Gey 很快发现该细胞能够无限传代，他将细胞命名为 HeLa 并提供给其他科学家进行培养。其中，Jonas Salk 曾用该细胞系进行脊髓灰质炎疫苗的实验。

Henrietta Lacks 于 1951 年 10 月 4 日去世，而 HeLa 细胞成为了科学研究中应用最广的细胞系。奇怪的是，直到 1975 年 Henrietta Lacks 的丈夫和家人才知道 HeLa 细胞的存在。由于 HeLa 细胞应用的十分广泛，开始污染其他细胞系。研究者需要 Henrietta Lacks 近亲的 DNA 来从其他细胞中将 HeLa 细胞鉴别出来。

毫无疑问，很多人和公司通过 HeLa 细胞的使用和销售获得了利润，然而，Lacks 家族却没有从 Henrietta 的细胞中得到一分钱。美国最高法院规定从个体身上移取的组织细胞便不再属于该个体，而属于进行细胞移取的人，但该组织买卖的受益者必须要在知情同意书上写明。由于在 Henrietta 的细胞移取时没有相关文件说明，所以 Lacks 家族无法获得报酬。

HeLa 细胞为生物学研究做出了贡献，同时也引起了在捐赠者去世后组织所有权的争议。如今，患者与捐赠者的利益已成为科学领域的一部分。随着基因工程技术的不断进步，组织和细胞伦理学的问题将越发重要。

衰老细胞有若干共同特点

复制停滞是传代末期细胞的主要特点，对于衰老细胞来说还有其他的共同特征，如形态学改变、细胞功能改变、细胞分裂阻滞及免疫相关功能改变（表 4.3）。衰老细胞体积膨大，细胞核增大并出现多核现象。由于细胞分泌细胞外基质蛋白酶及胶原酶增加，导致细胞间距变大。由于可用的细胞基质蛋白减少，细胞无法良好锚定，也会影响细胞复制的进行。

表 4.3 衰老细胞共同特点

细胞分裂阻滞	细胞周期延长 G_1-S 期的分子刹车 细胞仍能相应胞外有丝分裂信号
细胞功能改变	DNA 复制相关蛋白减少 RNA 合成和相关蛋白减少 整体蛋白合成效率下降
免疫相关功能改变	细胞内垃圾增多 - 无功能蛋白质残留 细胞整体代谢功能下降 炎症因子分泌增多
形态学改变	细胞增大 出现多核细胞 细胞外基质的分解

G_1 期到 S 期过程中分子刹车的激活进而导致细胞周期变慢或许是复制减缓的成因。研究表明，由于衰老细胞内的有丝分裂信号仍可对胞外的丝裂原做出响应，因而衰老细胞的复制阻滞应该发生于 G_1 期。另有研究表明细胞衰老的成因是复制机制发生错误，但还没有充分证据证实该理论。

衰老细胞会发生功能减退，包括 DNA、RNA、蛋白质等合成效率下降。但是，衰老细胞内的这些重要细胞复合物从整体上看并没有减少，反而细胞内的“垃圾”有所增加，显示细胞内降解无功能蛋白的功能减退。除此之外，衰老细胞分泌蛋白增多，如炎症因子，而这些物质经常在受损细胞内检测到。

复制衰老能够用来描述生物学衰老

从 Hayflick 和 Morhead 提出细胞衰老理论后，许多科学家质疑用体外培养来描述机体整体衰老的可行性。但是，机体衰老是细胞功能紊乱的体现，这一点是达到共识的。在真核有机体中，许多细胞都是处于后有丝分裂阶段的。复制衰老理论的支持者经常将群体倍增速率与物种的寿命联系在一起，但这种联系并不紧密，并且不能适用于所有的物种。除此之外，从衰老个体中移取的体细胞经常有着活跃的群体倍增速率。

多数老年病学家认为，细胞复制衰老并不会直接引起机体衰老，研究细胞复制衰老与机体衰老的关系也不是将细胞作为衰老研究模型的唯一目的。将细胞作为研究对象能够给研究者提供一个高度可控并可预期的研究体系。我们已经利用细胞复制衰老模型来研究衰老过程中膜功能的改变、线粒体损伤，以及其他与衰老相关的现象。复制性衰老对于研究衰老与疾病之间的关系也有重要的应用，研究者正在试图去解决正常细胞向疾病细胞转化的分子机制。

细胞衰老的原因：损伤的生物分子的积累

复制衰老的机制尚不明确,仅仅停留在理论水平。依据衰老发生的过程和进化理论,可将复制衰老的成因概括为两个方面。如果随着增龄发生的细胞功能减退是主要原因,那么复制衰老就是由若干随机事件所组成的；如果细胞寿命有限是主要原因，那么就会有基因或既定的程序导致细胞死亡。接下来，我们从导致细胞衰老的随机事件（氧化应激和细胞衰老）、衰老的程序性理论（端粒缩短和复制衰老）两个方面进行讨论。

细胞内损伤蛋白的积累会导致细胞衰老的理论被多数生物学家所认同。本章中，我们将讨论损伤生物分子在细胞内积累的原因，以及该过程如何调控细胞衰老。

生物分子服从热力学定律

与宇宙中的其他事物一样，分子生物学也遵循**热力学定律**（law of thermodynamics），该定律将功、能量、热量联系起来。**热力学第一定律**（first law of thermodynamics）应用于能量从一个物质转移到另一物质，在转移前后能量的总量保持不变，也就是说能量既不会产生也不会消失。而热量学第二定律是在能量转移定律的基础上被提出的，即能量转移的效率无法达到100%，有些能量无法利用。在不从外界获得能量补给的情况下，系统会向无序的状态即熵增的状态演化，而在生物体内，这种演化会引起受损蛋白积累进而导致衰老。

生物过程中的全部能量可用**焓**（enthalpy，H）来表示，其与可用的**自由能**（free energy，G）和不可用的**熵**（entropy，S）之间的关系可用公式（4.1）描述。

系统中的全部能量 $H=G+TS$　　(4.1)

其中，H是焓，为系统中能量总和；G为可用能量，或称为自由能；S为不可用能量，或称为熵；T为系统的温度。

由于能量储存于分子间的键能中，生命体中的H、G和S无法直接测量，但是只要反应发生的温度是可知的，我们就可以测量其改变量，用希腊字母 Δ 表示。我们首先要测量反应是释放能量还是消耗可用能量的，也就是计算 $\Delta G=G_{产物}-G_{反应物}$。如果反应是增加可用能量的，那么 ΔG 是正值；如果反应是减少可用能量的，那么 ΔG 是负值。热力学第一定律告诉我们，反应体系的总能量不会发生变化，G的改变会引起H和S发生与之对应的负向变化，但是H无法测量，我们可以通过测量 ΔG 和 ΔS 来计算 ΔH 公式（4.2）。

反应中可用能量的改变 $\Delta G=\Delta H-T\Delta S$　　(4.2)

其中，ΔG 为反应前后自由能的改变（$G_{产物}-G_{反应物}$）；ΔH 为系统在反应前后能量的增加或释放的总量；ΔS 为熵的改变；T为系统的温度。

生命需要持续地保持秩序与自由能的稳定

生命过程如繁殖、生长和损伤修复都需要高度有序的反应来提供能量。依据热力学第二定律,在反应的过程中会释放不可用的能量,导致可用能量减少。为解决该问题,

机体需要额外的生物化学反应来维持生命活动。依据热力学第一定律，随着可用能量的减少，熵和不可用能量增加，机体必须持续供给新的能量来弥补。下面，我们将以肌肉的收缩为例，来探讨生物过程中的热力学原理。

肌肉细胞（肌纤维）能够将来自**三磷酸腺苷**（adenosine triphosphate，ATP）的化学能转化为肌肉收缩的能量。当 ATP 转化为 ADP（二磷酸腺苷）+ Pi（无机磷）时，会释放可用能量用于肌肉收缩（图 4.12）。依据热力学第二定律，不可用的能量会以热量的形式释放，事实上，打破磷酸键释放的能量 80% 都以热量的形式释放。肌纤维的每一次收缩都伴随着熵和无序性的增加及可用能量的减少。如图 4.12 所示，如果系统可以提供弥补可用能量损失的机制，便可以使 ADP 向 ATP 转换（获得更多的键能、更多的可用能量和更多的有序性）。相反，如果能量损失无法弥补，肌纤维将维持在收缩状态，导致缺氧并且细胞开始死亡。如果永远失去额外的自由能补给，也就是说在机体死亡的情况下，那么热力学定律便完成了使命而肌纤维获得了能量的平衡。

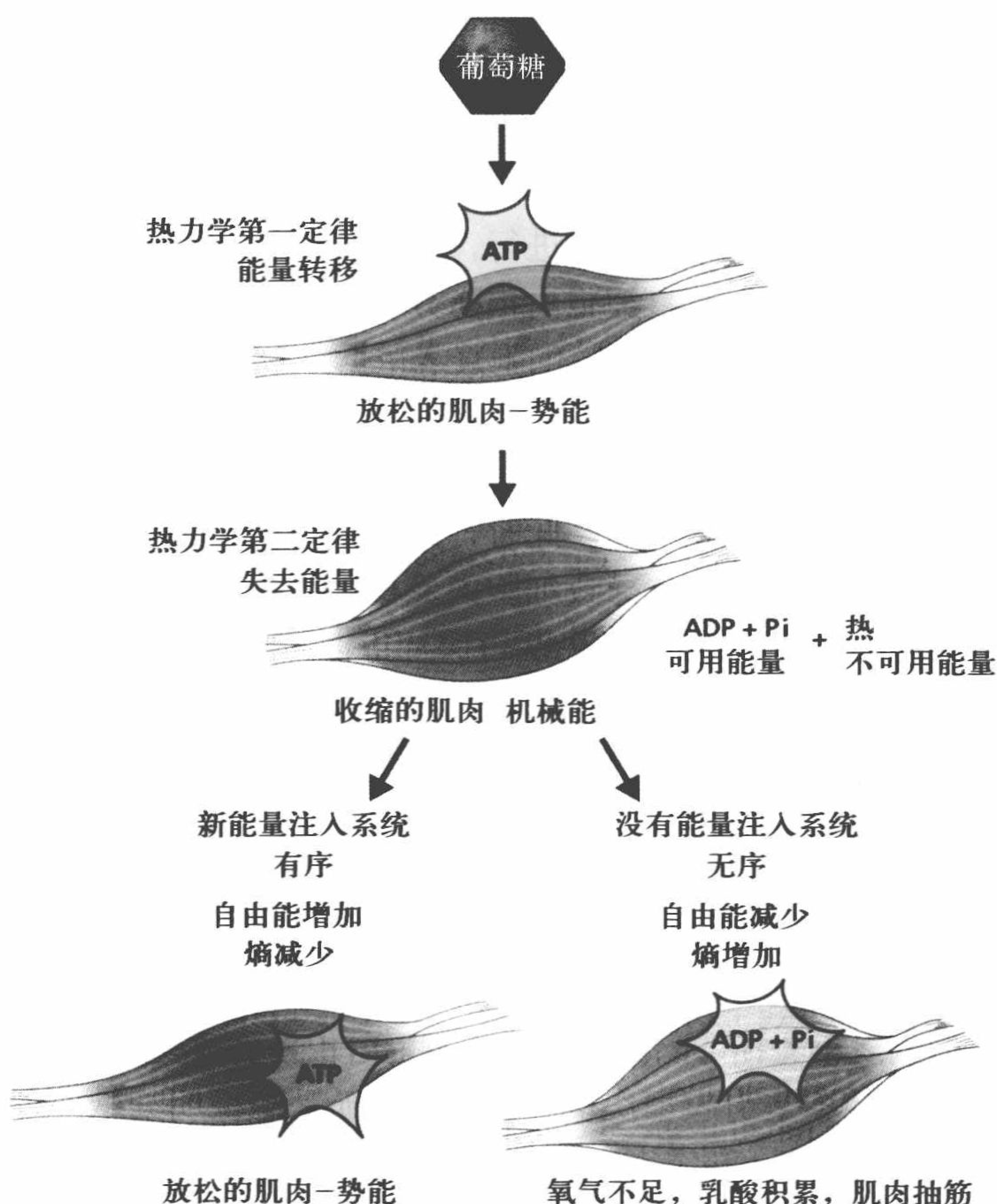


图 4.12 热力学第一定律和第二定律应用于肌细胞。依据热力学第一定律，肌肉细胞能够将来自葡萄糖的能量转换为 ATP 用于肌肉收缩。ATP 向 ADP 和 Pi 的转换可以释放可用能量，依据热力学第二定律，在此过程中伴随热量的释放。如果有更多的葡萄糖进入该系统，弥补收缩过程的能量损失，那么肌肉就可以放松并为下一次收缩做准备。如果没有可用的葡萄糖来转换为 ATP，那么肌肉将维持在收缩状态。

衰老的基本机制是分子保真度的丧失

结构和功能存在密切联系，分子中的一个原子的结构会决定其功能，而蛋白质中的某一氨基酸序列的错误也会导致蛋白质生物学活性的降低。保持分子的合理结构，我们称之为**分子保真度**（molecular fidelity）。分子保真度对于有机体的生存非常重要。换句话说，机体长时间与熵增做斗争，能够赢得这场战争，保持分子保真度的才是成功的有机体。

机体保持自由能不以熵的形式丧失，同时维持机体秩序直到达到繁殖年龄需要投入大量资源。在简单的意义上，成功存活至繁殖年龄仅代表基因已经被筛选来维持蛋白质的分子保真度。然而，如我们在第 3 章中所讲到的，在繁育年龄过后，就不会再有将资源大量注入的繁育优势了。宇宙法则最终统治着一切，依据能量平衡的原理，此时机体内分子的保真度会降低，造成细胞内秩序的下降、细胞功能降低及损伤蛋白积累，即熵增加。

衰老反映了细胞内受损伤的生物分子的积累

有大量证据证实，随着细胞传代的进行，细胞内的分子结构会发生变化，但其变化机制尚不明确。在性成熟之后，细胞内损伤分子积累的速率增加。由于结构决定功能，衰老细胞对于自身的控制能力下降，细胞衰老依据分子保真度（有序）和熵（无序）之间的平衡（图 4.13）。依据自然选择学说，基因在发育期间会被选择使其能够保持高效、准确的细胞功能。随着传代时间的延长，细胞发生衰老并引起生物分子损伤，这与第 3 章中提到的一次性体细胞理论相一致。此时，帮助维持分子保真度，用于修复或替换受损生物分子的蛋白质功能下降，导致细胞内受损生物分子的积累。当熵增加的速率快于分子保真度维持的速率时，细胞便无法再保持正常的细胞功能，最终导致细胞死亡。

我们没有强调会引起细胞分子保真度下降进而导致细胞衰老的损伤类型，因为在不同的细胞类型中这些损伤的类型和形式都是不同的，并且也不能将某种损伤类型定义为细胞衰老的主要原因。例如，在本章中，我们用氧化中心自由基对于细胞的损伤作为损伤积累进而引起细胞衰老的随机事件来进行讨论，在其他章节中也描述了**糖基化**（glycosylation）如何改变蛋白质结构进而引起损伤积累。第 9 章中，我们将讨论蛋白质的错误折叠会导致不溶物聚集，这或许是神经疾病的先兆。我们很难证明氧化中心自由基所带来的衰老相关损伤比糖基化和不溶蛋白积累更重要。

本章讨论的重点并不是引起损伤积累的类型，而是想说明细胞内损伤物质的积累同样遵循宇宙中的基本法则。和宇宙中的其他物质一样，我们也无法去更多地控制衰老，我们也许可以阻止某种损伤类型，但会发现又有新的损伤类型出现，这种循环会持续下去直到细胞符合了热力学第二定律为止。当机体中有足够的细胞由于分子保真度的下降而停止发挥功能时，机体会发生死亡。在第 10 章中我们会讨论到，有很多的方式可以使我们减缓衰老的脚步，活的更长、更健康，但是衰老最终仍会发生。

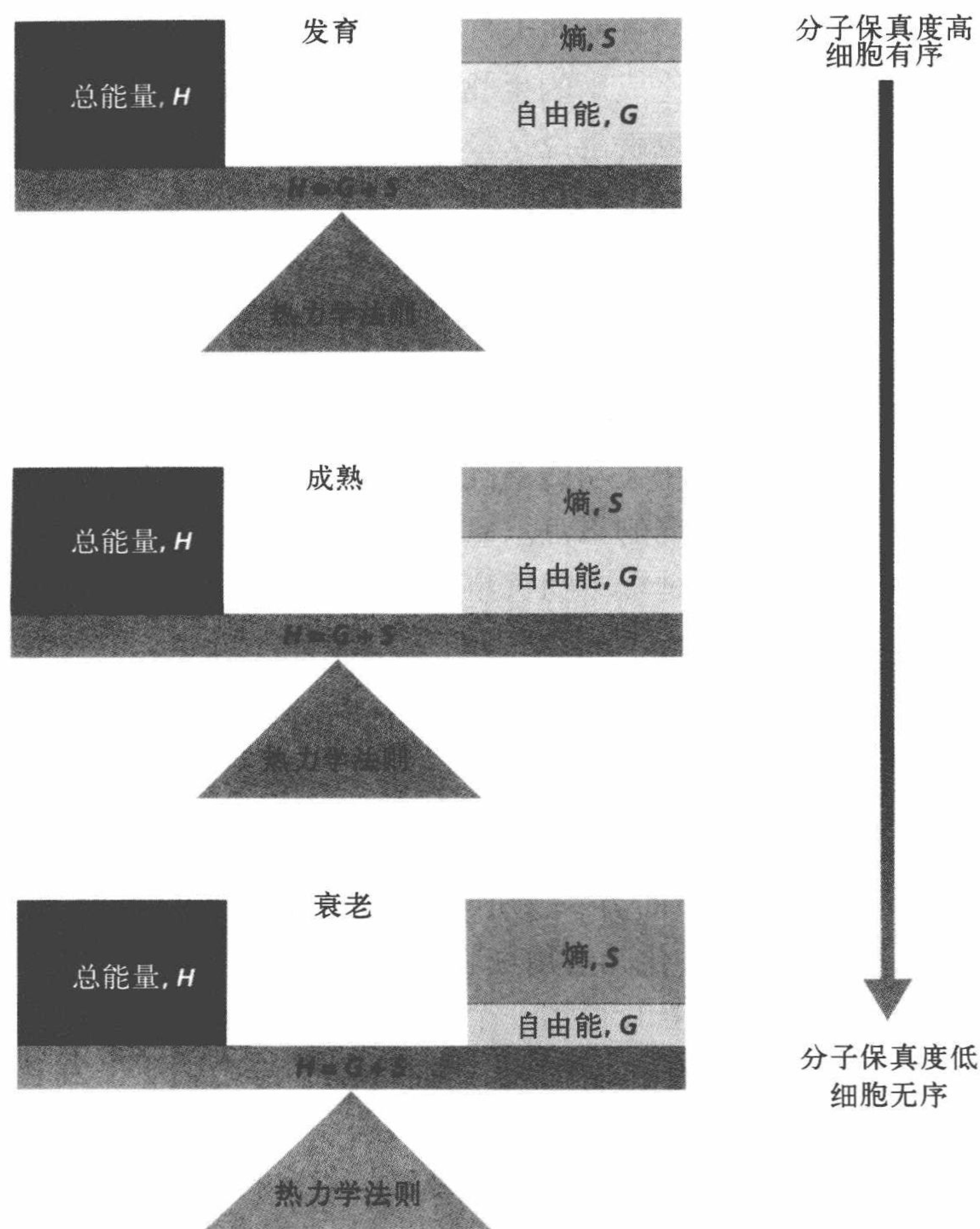


图 4.13　生命过程中分子保真度变化与能量平衡。分子保真度和细胞内的秩序在繁殖年龄之前（发育过程中）都可以很好的保持。可用自由能的供给速率比能量向熵发生损伤的速率快。在繁育年龄过后（成熟期），逐渐发生衰老，熵的增加使得分子保真度下降并发生损伤蛋白积累。衰老发生时，分子保真度很低，细胞内无序性增加，且熵增加的速率比可用自由能摄入的速率快。

氧化应激与细胞衰老

25 亿～ 30 亿年前，蓝藻开始利用太阳能将大气中的 CO_2 转化为葡萄糖。在这个被称为光合作用的过程中，氧气被释放到大气中。随着氧气的积累，生命开始出现两种不同的形式。首先，太阳的辐射能将氧气转化为臭氧（O_3），臭氧在大气上层积累可以捕捉有害的紫外线，生命可以离开海洋的保护开始在陆地上生活。需要依据氧气进行的代谢称之为**需氧代谢**（aerobic metabolism），这种代谢形式比不需要依据氧气进行的**厌氧代谢**（anaerobic metabolism）具有更高的效率。进行需氧代谢的单细胞生物生长较大且能更好地利用外界环境的资源，而需氧代谢单细胞生物的这种优势也导致了向多细胞生物的进化。

然而，对于很多有机体来说，氧气在大气中的积累却是致命的。氧气的分子结构使其对于不能将含氧的副产物转化成水的生物体有极端的毒性，使得不能保护自己免受氧化损伤的有机体很快死亡。也就是说，最能够适应此时环境的就是能够使得氧气对自己有利的生物体。

1956 年，Denham Harman 提出**氧化中心自由基**（oxygen-centered free radical）导致细胞衰老理论。氧化代谢会产生一个或多个孤电子，孤电子从正常的代谢途径脱离并引起生物分子损伤，损伤生物分子在细胞内积累进而导致细胞衰老。**氧化应激理论**（oxidative stress theory）曾被认为是衰老的主要机制。现在我们知道，氧化应激仅是引起细胞衰老进而导致衰老相关功能紊乱的原因之一，但是氧化应激引起的生物分子损伤仍是在生物衰老领域研究的重点。氧化应激造成细胞损伤过程中包含大量信息，我们将其作为细胞损伤积累过程中随机事件的代表，但该过程并不是导致细胞衰老的唯一原因。

氧化代谢产生活性氧

在解释氧化自由基原理前，我们需要简要回顾一下将有机燃料转化为细胞能量的氧化 - 还原反应。电子从一个物质向另一物质的流动形成了我们将摄取的脂肪、**碳水化合物**（carbohydrate）和蛋白质转化为可用细胞能量的基本原理。当物质失去一个或多个电子的时候，该物质被氧化；当其得到一个或多个电子的时候，该物质被还原。当反应涉及电子流动时，氧化反应和还原反应是同时发生的，一个物质失去电子（被氧化）时，就有其他物质得到电子（被还原）。氧化产物具有更高的活性，因为它们更加倾向于从其他物质得到电子使自身的电子构成更加稳定；还原产物相对氧化产物来说更加稳定，因为它们的电子构成更接近于基态。

生物学过程中的氧化 - 还原可以描述为氧原子或氢原子的得失。如果一个化合物得到氧原子或失去氢原子时，它被**氧化**（oxidized）；当其失去氧原子或得到氢原子时，它被**还原**（reduced）。在生化反应中，氧化还原过程中会涉及第三个分子，称为氧化还原偶联反应。图 4.14 描述的氧化还原偶联反应中涉及丙酮酸和乳酸，其中当**烟酰胺腺嘌呤二核苷酸**（nicotinamide adenine dinucleotide，NAD^+）得到氢原子变为 NADH + H^+ 时，乳酸被氧化为丙酮酸（失去氢原子）；相反，当 NADH + H^+ 被氧化为 NAD^+ 时，丙酮酸被还原为乳酸。

氧化 - 还原反应的描述可以帮助我们更好地理解抗氧化剂这一自由基化学中的重要概念。我们已经知道，氧化产物比还原产物含有较少的电子，使得它们更加活跃。抗氧化剂就是可以将电子捐赠给氧化分子，使其被还原并降低其活跃程度的化合物。在本章中将探讨抗氧化剂如过氧化氢酶、维生素 E 及维生素 C 如何保护细胞免受氧化产物及氧化残基的损伤。

氧化自由基也被称为**活性氧**（reactive oxygen species，ROS），包括超氧自由基（$^{\cdot}O_2^-$）、过氧化氢（H_2O_2）及羟自由基（$^{\cdot}OH$）。尽管处于基态的二价氧气（O_2）也被划分为自由基物质，但它仅温和的发生反应。氧气含有两个孤电子，它们在不同的平面上形成

旋转配对，因此氧气仅可以和也含有两个于相对平面上旋转的孤电子的物质发生反应，这在自然界中很少发生。因此，氧气的还原，这一氧化代谢中的重要过程，每次只发生一个电子的反应。氧气的单电子还原形成了一个具有高度活性的产物——超氧自由基（$^{\cdot}O_2^-$），该物质仅有一个孤电子环绕。除此之外，单电子还原还会产生同样具有破坏作用的过氧化氢（H_2O_2）分子。有氧代谢的机体已经建立了酶促体系使得氧气完全还原为无伤害的物质，如水分子（图 4.15）。活性氧的产生可以发生在细胞的不同位置，如线粒体、细胞核和细胞质。

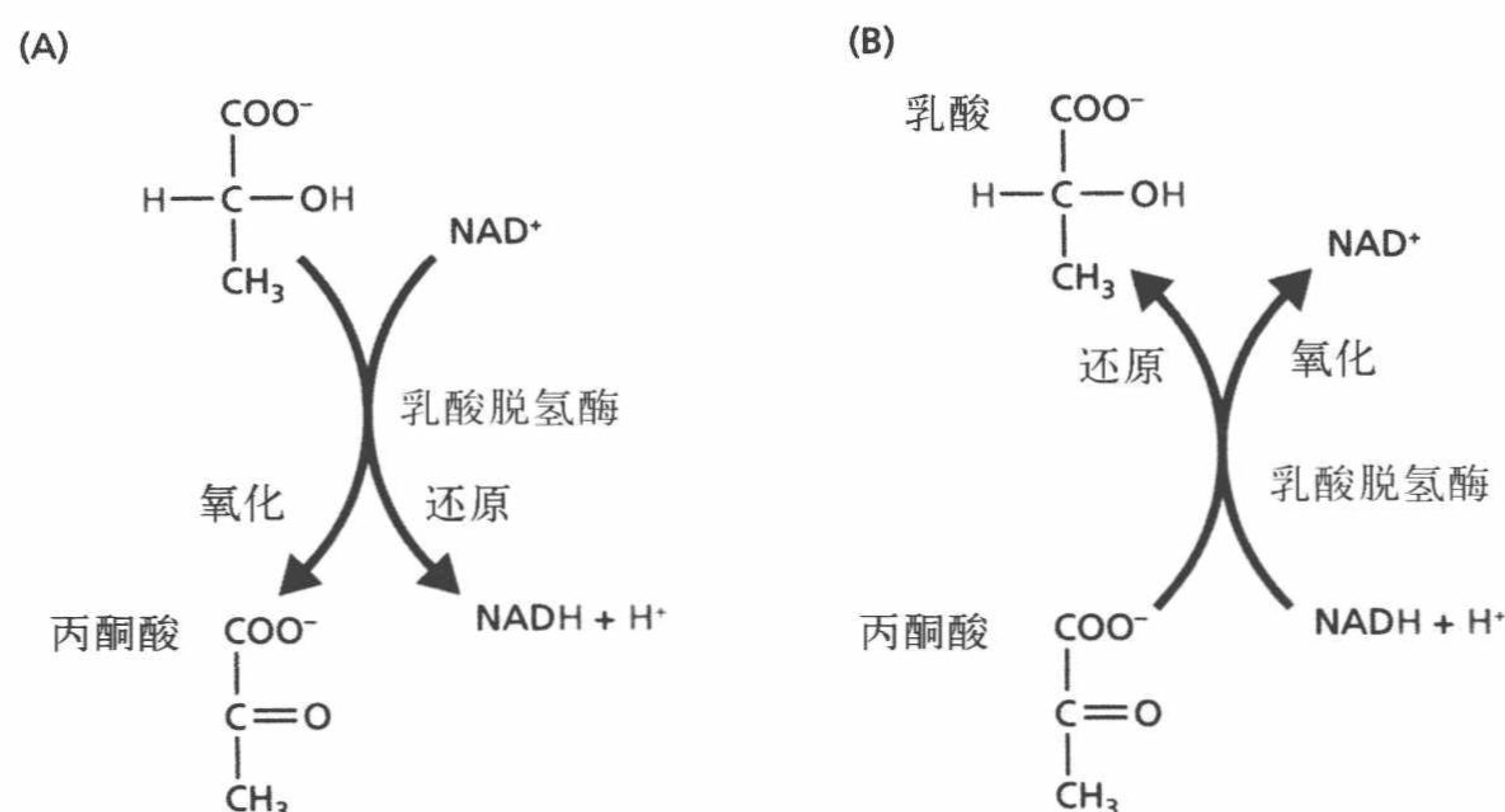


图 4.14　氧化还原偶联反应中涉及到丙酮酸和乳酸。（A）在乳酸氧化为丙酮酸的过程中，两个氢原子（红色）被剥离，使得氧化状态的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD^+）还原为 $NADH + H^+$。（B）相反，在丙酮酸被还原为乳酸时会获得从 $NADH + H^+$ 转化为 NAD^+ 过程中释放的两个氢原子。

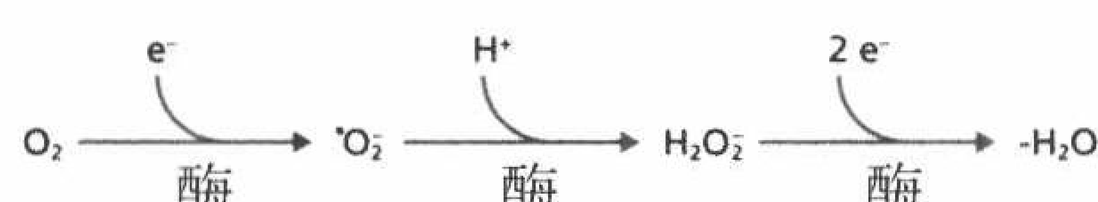


图 4.15　氧气还原为水的反应概述。在多数氧化代谢过程中，氧气发生单电子还原成为超氧自由基（$^{\cdot}O_2^-$）。乳酸氧化为丙酮酸的过程中，两个氢原子（红色）被剥离，使得氧化状态的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD^+）还原为 $NADH + H^+$。（B）相反，在丙酮酸被还原为乳酸时会获得从 $NADH + H^+$ 转化为 NAD^+ 过程中释放的两个氢原子。但是酶促反应会将 $^{\cdot}O_2^-$ 转化为过氧化氢（H_2O_2）。之后，其他的酶会催化 H_2O_2 发生两电子还原成为 H_2O。

线粒体 ATP 合成产生大多数的超氧离子

有氧代谢器官的线粒体（图 4.16）会消耗机体中 95% 的氧气来合成**三磷酸腺苷**（adenosine triphosphate，ATP）。该分子，如图 4.17 所示，是为细胞内的反应提供化学能的首要分子。氧化代谢将碳水化合物和脂肪（在有氧代谢中蛋白质很少被用来提供能量）中的碳 - 碳键能转化为 ATP 这种细胞可以利用的形式。ATP 向**二磷酸腺苷**（adenosine diphosphate，ADP）转化的过程中会释放能量，驱动生化反应的发生。

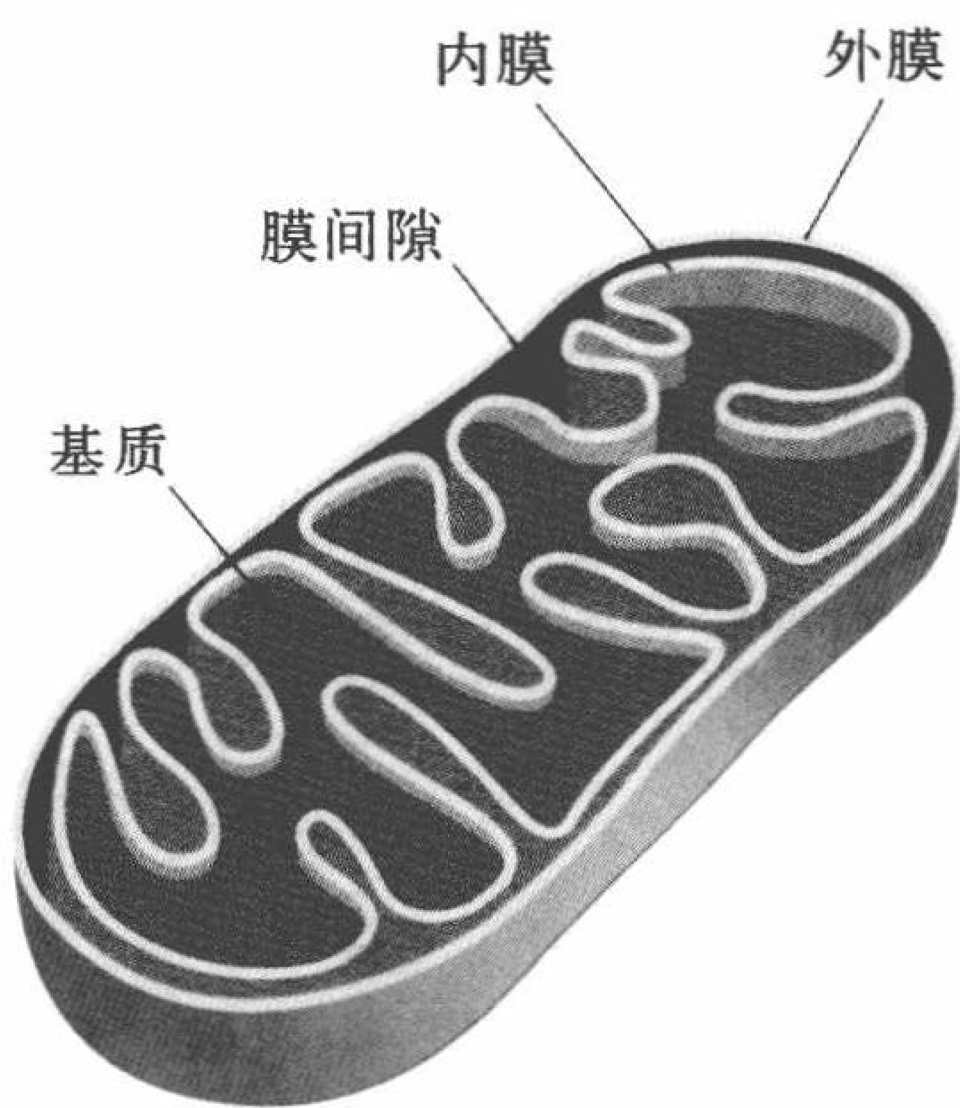


图 4.16　线粒体。线粒体外膜将线粒体与胞浆分开，外膜上包含脂肪代谢相关的酶。内膜向内折叠增加表面积，使得电子传递和 ATP 合成更易于进行。线粒体基质包含氧化磷酸化所需的酶，并含有线粒体 DNA。内膜上同样包含可以将 ATP 运输到线粒体外的酶。

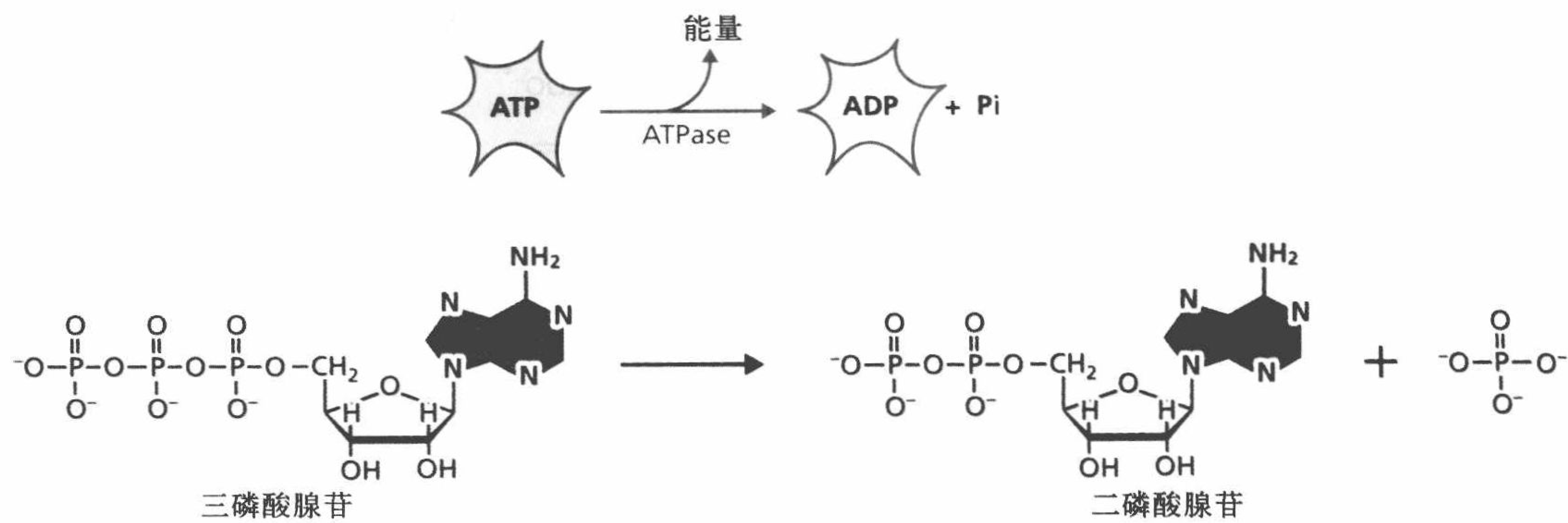


图 4.17　ATP 向 ADP 的转化。ATP 向 ADP 转化的过程中，一个磷酸键断裂释放能量，为细胞代谢供能。

能量从营养物质向 ATP 的传递过程发生在线粒体中两个相对独立又耦合的系统中，第一个系统通过一系列的氧化还原反应产生电子，这是**三羧酸循环**（tricarboxylic acid cycle，TRC cycle）的一部分。三羧酸循环又称为克雷布斯循环或柠檬酸循环。三羧酸循环发生在线粒体的基质中，通过一系列酶促的氧化反应释放电子，这些电子随后被输送到第二个系统，即位于线粒体内膜的**电子传递系统**（electron transfer system，ETS）中。电子传递系统中再通过一系列的酶促还原反应，为 ATP 的合成提供能量（图 4.18）。以上过程统称为**氧化磷酸化**（oxidative phosphorylation）。

如图 4.19 所示，氧化磷酸化开始于利用碳水化合物或脂肪来产生**乙酰辅酶 A**（acetyl-CoA）。在三羧酸循环的特定位置，电子携带物或称为还原当量，如烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD^+）和黄素腺嘌呤二核苷酸（FAD）携带这些释放的电子，将其转运到电子传递系统。

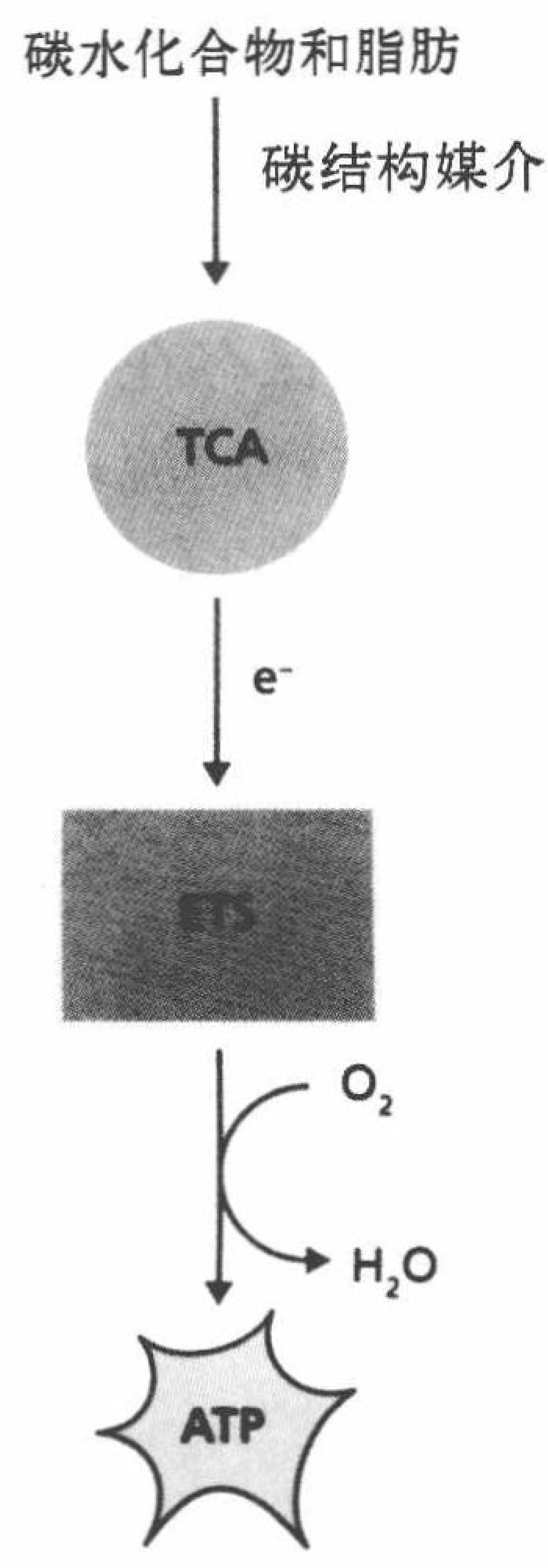


图 4.18 从食物能量（碳水化合物和脂肪）向细胞能量（ATP）的转化。碳水化合物和脂肪中的碳 - 碳键能无法被细胞直接利用。然而通过三羧酸循环中含碳中间产物的还原过程，电子被释放并与电子传递系统中的氧气进行反应，合成三磷酸腺苷（ATP）。

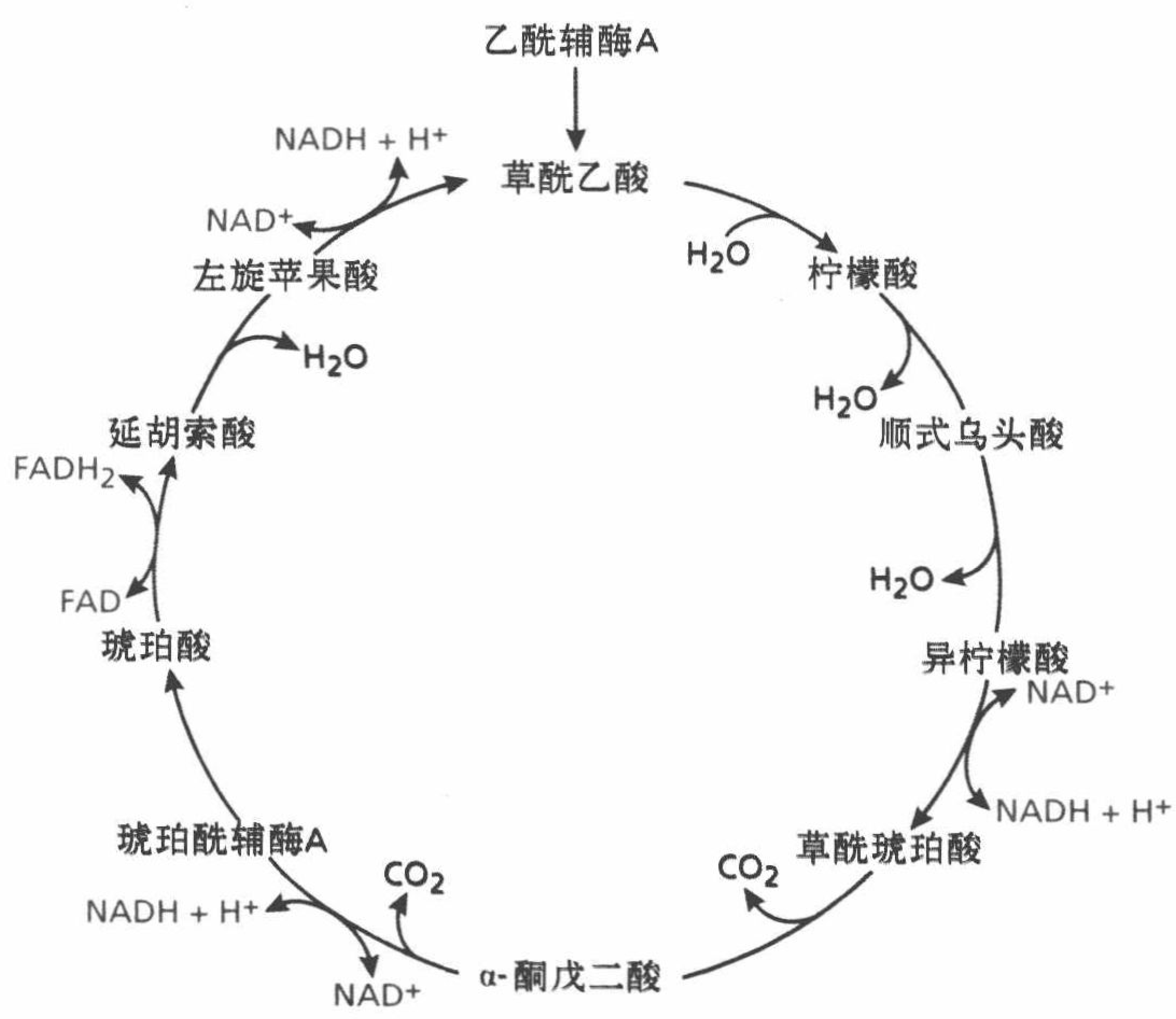


图 4.19 三羧酸循环（TCA cycle）。食物（碳水化合物和脂肪）被氧化为乙酰辅酶 A，进入到三羧酸循环中。经过一系列的氧化还原反应，电子产生并被电子携带物 NADH + H^+ 和 $FADH_2$（红色）送到电子传递系统（见图 4.20）。

要想理解电子传递链在 ATP 合成中的作用，需要记住三个关键点：①电子携带的自由能驱动反应发生；②必须在线粒体基质和线粒体膜间隙之间建立稳定的质子（H^+）梯度；③线粒体基质的质子浓度要大于线粒体膜间隙质子浓度。由三羧酸循环产生的电子由还原当量输送到电子传递系统，还原 NADH + H^+ 和 $FADH_2$ 并在氧

化反应中释放（图 4.20）。质子随后通过内膜上的特定蛋白输送至内膜间隙，这些特定蛋白是非常必要的，因为内膜对于质子来说是无法透过的。内膜的不透过性对于建立稳定的质子梯度非常必要。电子提供自由能驱动该质子运输的发生，随着电子自由能的释放，质子梯度加大。随着电子传递到电子传递系统，保存在质子梯度中的自由能逐渐降低使得质子重新回流到线粒体基质当中。但是，这样的流动仅能在具有催化 ATP 合成作用的 ATP 合酶处发生。

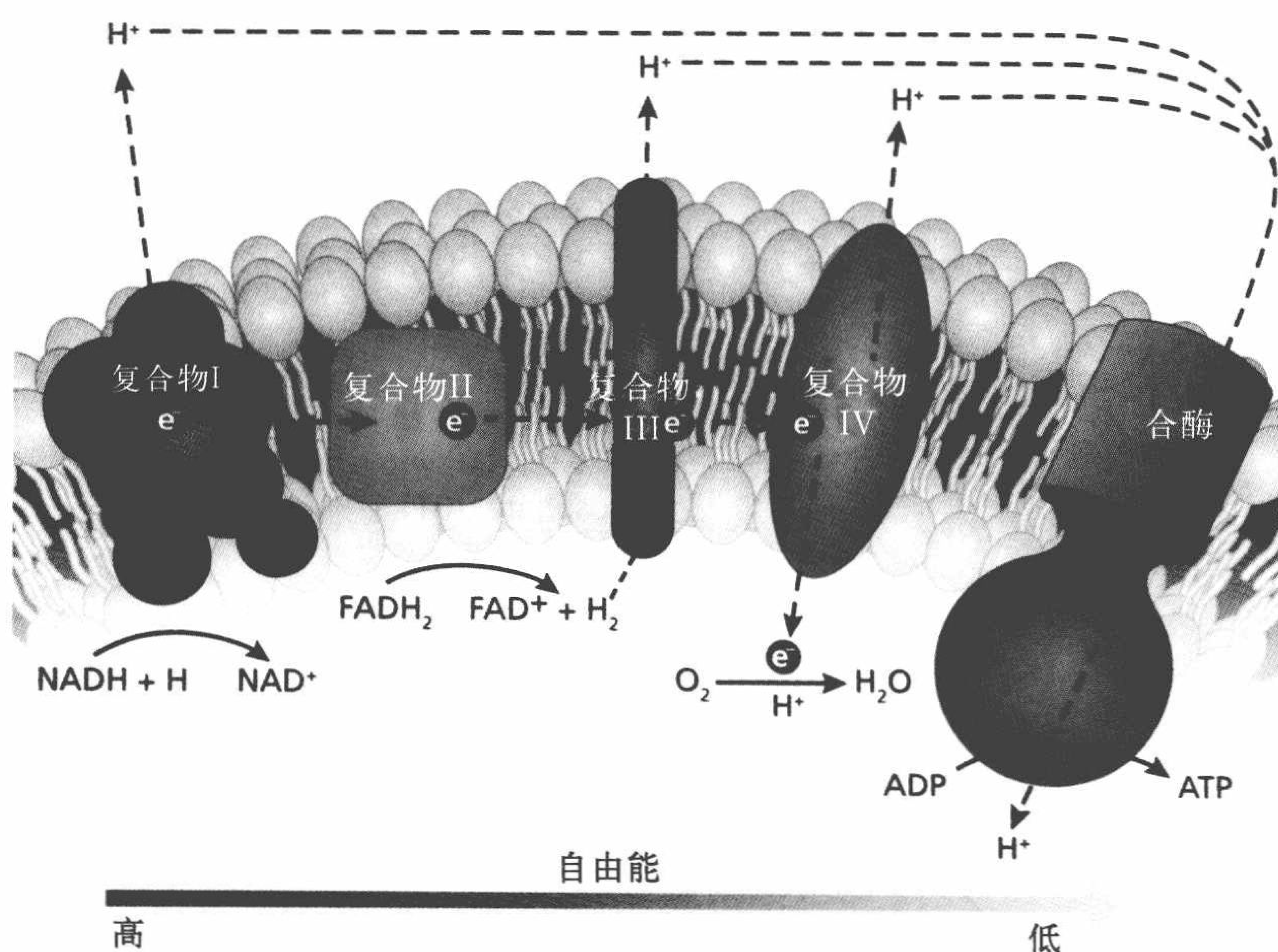


图 4.20 电子传递系统（ETS）与 ATP 合成。电子携带能量并通过三个呼吸链复合物驱动质子转运进入线粒体内膜间隙。在该过程中，随着自由能的降低，质子（H^+）回流并伴随 ATP 合成。氧气接收到电子和质子后通过合成水将 ATP 合成后残留的自由能消耗。

系统中的能量状态总是趋于维持平衡，低自由能状态的线粒体基质也要将剩余的自由能消耗来维持稳定。在这里，氧气发挥了作用，氧气作为最后的受体来接受多余的电子和质子产生水。但在此过程中，有些氧气仅得到一个电子，并由此产生了超氧自由基。

三羧酸循环与电子传递系统的耦合及高效运转使得氧气能够作为 ATP 合成过程中的最后电子受体。在这样的情况下，几乎没有，或者仅有很少的超氧自由基产生。然而，当 ATP 合成效率较低，线粒体基质中的 ATP-ADP 比例较高时，系统中便更容易形成超氧自由基（$^{\cdot}O_2^-$）（图 4.21）。线粒体基质中的高 ATP-ADP 比例会抑制三羧酸循环，电子向电子传递链的运输发生阻滞，也无法驱动 ATP 合成使质子回流，基质中质子浓度较低，氧气无法被还原成水，因此氧气仅接受了单电子，还原为 $^{\cdot}O_2^-$。细胞内的氧气约有 1% ~ 2% 用于产生超氧自由基。

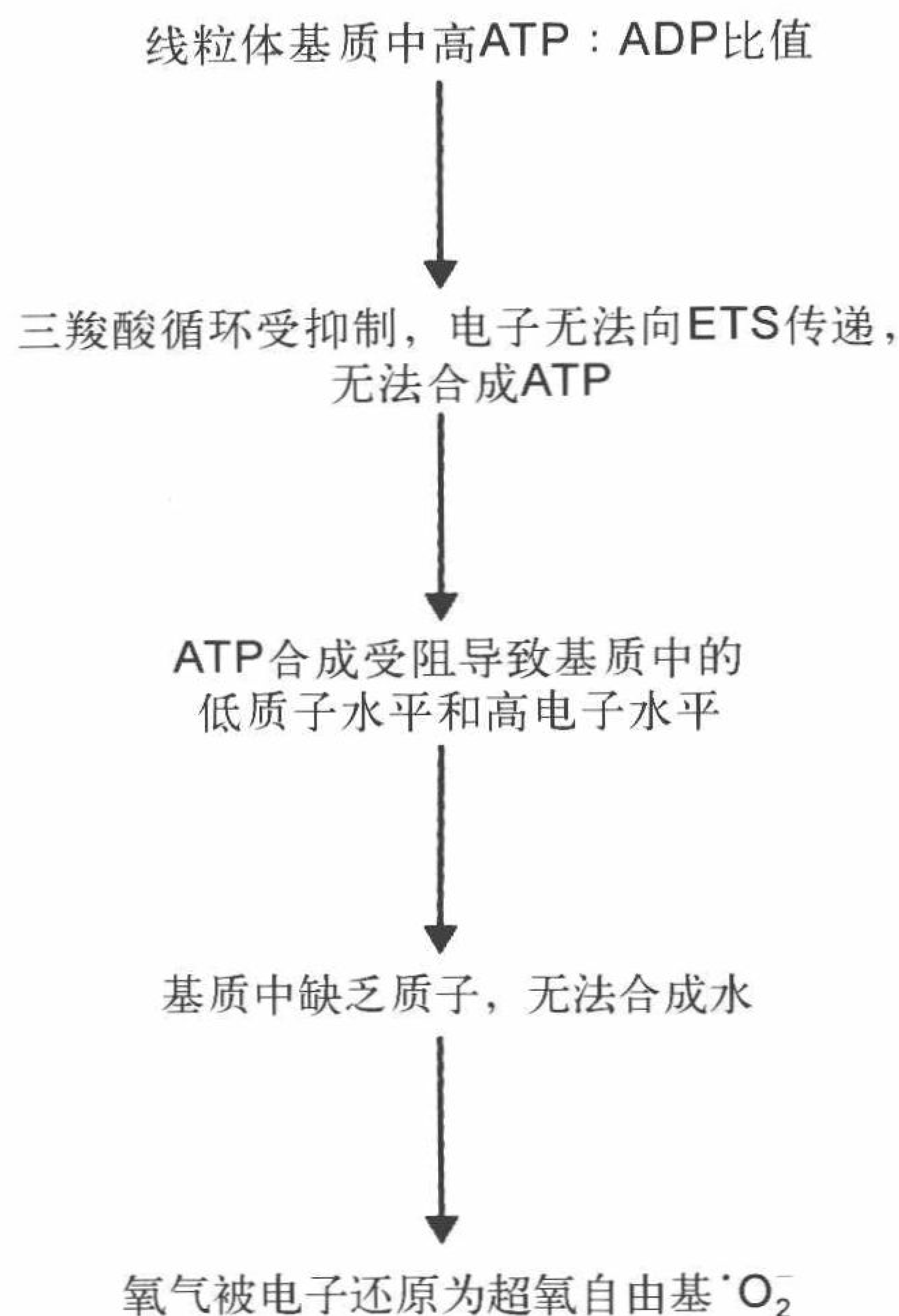


图 4.21 线粒体中超氧自由基的产生。

酶将超氧自由基催化还原为水

之前讨论过，在有氧代谢过程中会产生 $\cdot O_2^-$，该超氧自由基会迅速与其他原子发生反应，造成细胞损伤。所幸，在有氧代谢系统中存在着两种酶，能够将 $\cdot O_2^-$ 催化为水：**超氧化物歧化酶**（superoxide dismutase，SOD）和过氧化氢酶。其中，超氧化物歧化酶与 $\cdot O_2^-$ 有很强的亲和力，能够将其直接还原为 H_2O_2（图 4.22），然而，H_2O_2 对于细胞仍会产生伤害，这时第二个酶，即过氧化氢酶会进一步将其还原，最终成为水。

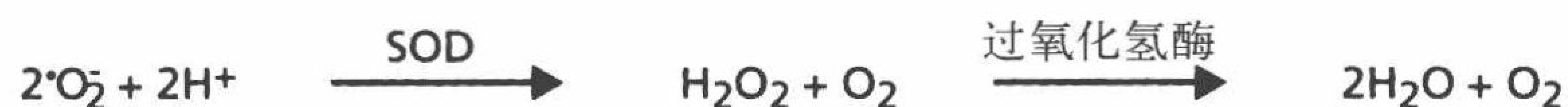


图 4.22 超氧自由基在线粒体中还原为水。超氧化物歧化酶 SOD 将两个超氧自由基变为过氧化氢，进而在过氧化氢酶的作用下还原成水。

细胞质还原也产生自由基

尽管细胞质中的氧气浓度较线粒体中低得多，但超氧离子仍会通过单电子还原而产生。当这个现象发生时，与在线粒体中的反应相似，细胞质中的 $\cdot O_2^-$ 仍可以通过超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的作用还原为水（如图 4.22 所示）。除此之外，细胞质中的 H_2O_2 还可以在**谷胱甘肽过氧化物酶**（glutathione peroxidase）的帮助下还原为水（图 4.23）。然而，在细胞质内的特定环境下，过氧化氢会被转化成为具有高度反应活性的羟自由基 $\cdot OH$。该反应可以在以下两种情况下无需其他酶参与就能发生：①在铁离子（Fe^{2+}）或铜离子（Cu^{2+}）以及 H_2O_2 共同存在于细胞质内的情况下，会发生如图 4.24A

所示的**芬顿反应**（Fenton reaction）；②在铁离子（Fe^{2+}）、H_2O_2 以及 $^{\cdot}O_2^-$ 共同出现在细胞质中时，会发生如图 4.24B 所示的**哈伯 - 韦斯反应**（Haber-Weiss reaction）。

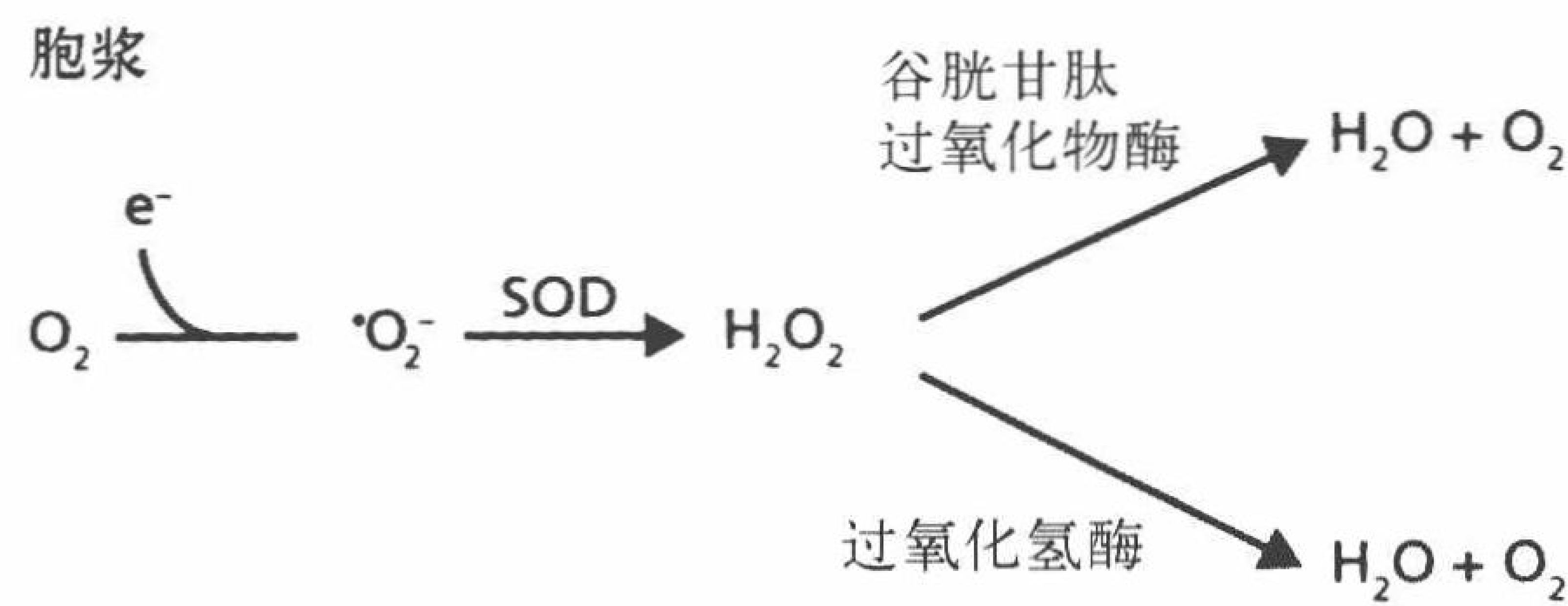


图 4.23 超氧离子在细胞质中还原为水。 氧气被还原为 $^{\cdot}O_2^-$ 后被超氧化物歧化酶还原为过氧化氢，进而在过氧化氢酶或谷胱甘肽过氧化物酶的作用下还原成水。

(A) 芬顿反应



(B) 哈伯-韦斯反应

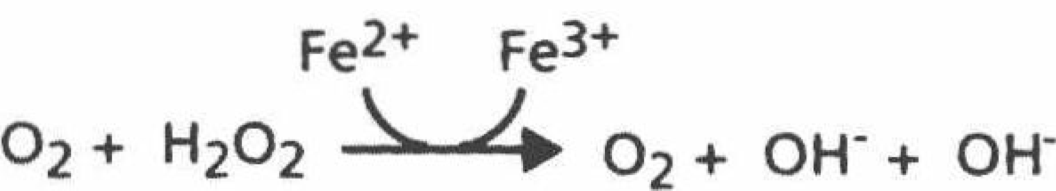


图 4.24 细胞质内羟自由基 $^{\cdot}OH$ 的产生。 过氧化氢可以通过芬顿反应（A）或哈伯 - 韦斯反应（B）转化为具有高度反应活性的羟自由基 $^{\cdot}OH$，两个反应都不需要酶来催化。

氧自由基导致损伤的生物分子的积累

自由基有高度的反应活性并可以使多种生物分子（如核酸、脂类、蛋白质）的结构发生重要改变。相应的，结构的改变使得这些分子的生物活性降低。这些损伤可以在细胞器层面观察到（图 4.25）。膜磷脂上的过氧化物累积使得细胞和线粒体膜维持胞内外的屏障作用减弱，因此，对于溶剂和水浓度敏感的化学反应的发生便受到影响。细胞 DNA 转录和翻译过程中复合物的氧化损伤会导致蛋白质中出现错误的氨基酸序列。并且，由于 ROS 可以影响在 DNA 修复机制中发挥作用的蛋白质，使得错误配对的碱基无法被修复。除此之外，ROS 也会影响到损伤蛋白的清理功能，也就是说，细胞内损伤蛋白会因此而过度积累。

尽管线粒体产生细胞内大部分的 ROS（$^{\cdot}O_2^-$），但线粒体内的抗氧化系统（SOD 和过氧化氢酶）的高效工作使得仅有很少的超氧离子可以引起损伤。然而，胞浆内的 ROS（H_2O_2 和 $^{\cdot}OH$）却是引起细胞损伤的主要超氧化物，尽管它们仅占细胞总 ROS 的 15%。$^{\cdot}OH$ 的反应非常迅速，它可以在 1×10^{-12}s 内与不饱和脂肪发生作用。不饱和脂肪在细胞内普遍存在，但主要存在于生物膜上。

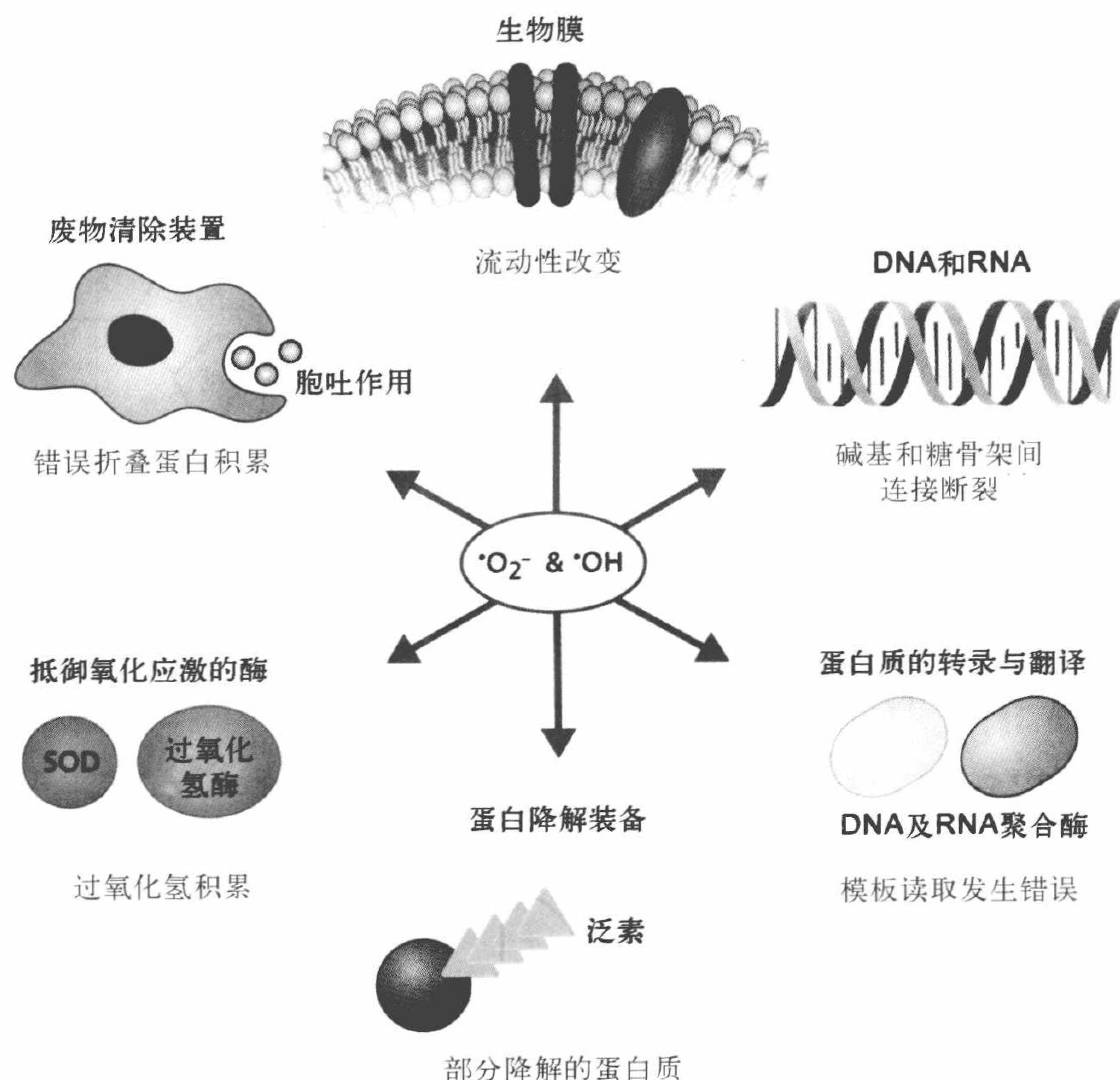


图 4.25　细胞内活性氧物质会导致受损生物分子在各级细胞器的积累。

氧自由基还可以导致 DNA 碱基对的改变。羟自由基 ˙OH 与 DNA 糖骨架和鸟嘌呤有很高的亲和力（图 4.26）。例如，若在复制过程中发生了错误，腺嘌呤也许会取代鸟嘌呤的位置，进而导致在 DNA 复制过程中 A—T 碱基对取代 G—C 碱基对。进而，翻译出的蛋白质会包含错误的氨基酸序列，导致生物学活性的降低和损伤蛋白的积累。

细胞膜容易受到活性氧的伤害

细胞膜是细胞内与细胞外物质之间的屏障，同时也可以允许分子交换来满足细胞的生理功能。细胞膜的特性是由**脂肪酸**（fatty acid）、**脂质**（lipid），以及多种嵌入膜内的分子的化学结构和物理改变所决定的。膜脂也被称为**磷脂**（phospholipid），含有一个亲水的磷酸头和两个疏水的脂肪酸尾（图 4.27）。细胞膜又被称为**脂双层**（lipid bilayers），磷脂双层排列，其中一层的磷酸头朝向细胞外，而另一层的磷酸头朝向细胞内。磷脂的脂质成分在膜的内部，相对排列。这样的结构可以使水及水溶性的分子无法自由穿过，用来保持细胞内外的化学平衡。水溶性分子通过嵌入膜上的特殊结构进出细胞。

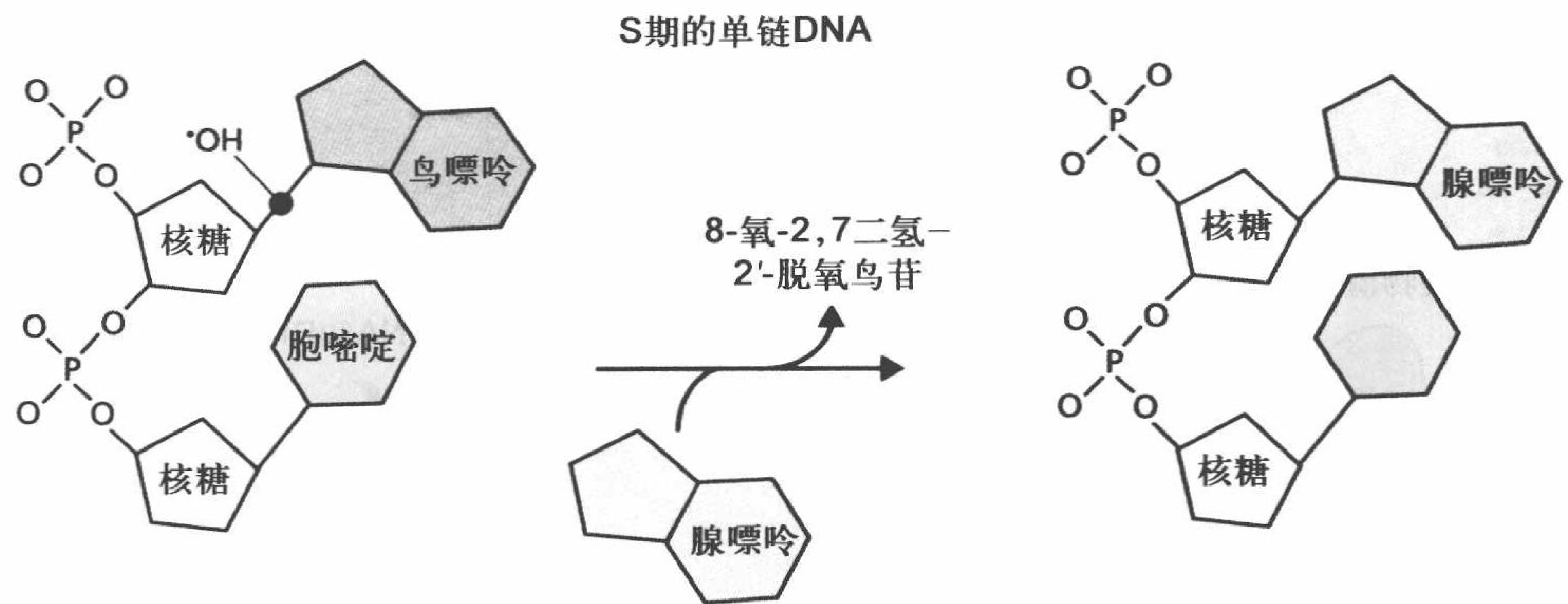


图 4.26 羟自由基 ˙OH 对于 DNA 的作用。 羟自由基（红点所示）能够在 DNA 复制过程中打破 DNA 糖骨架与鸟嘌呤之间的连接，使腺嘌呤取代鸟嘌呤。如果 DNA 修复机制没有识别出该替换，那么复制的 DNA 的序列将出现错误，产物 8- 氧 -2,7 二氢 -2'- 脱氧鸟苷可以作为 DNA 损伤的检测指标。

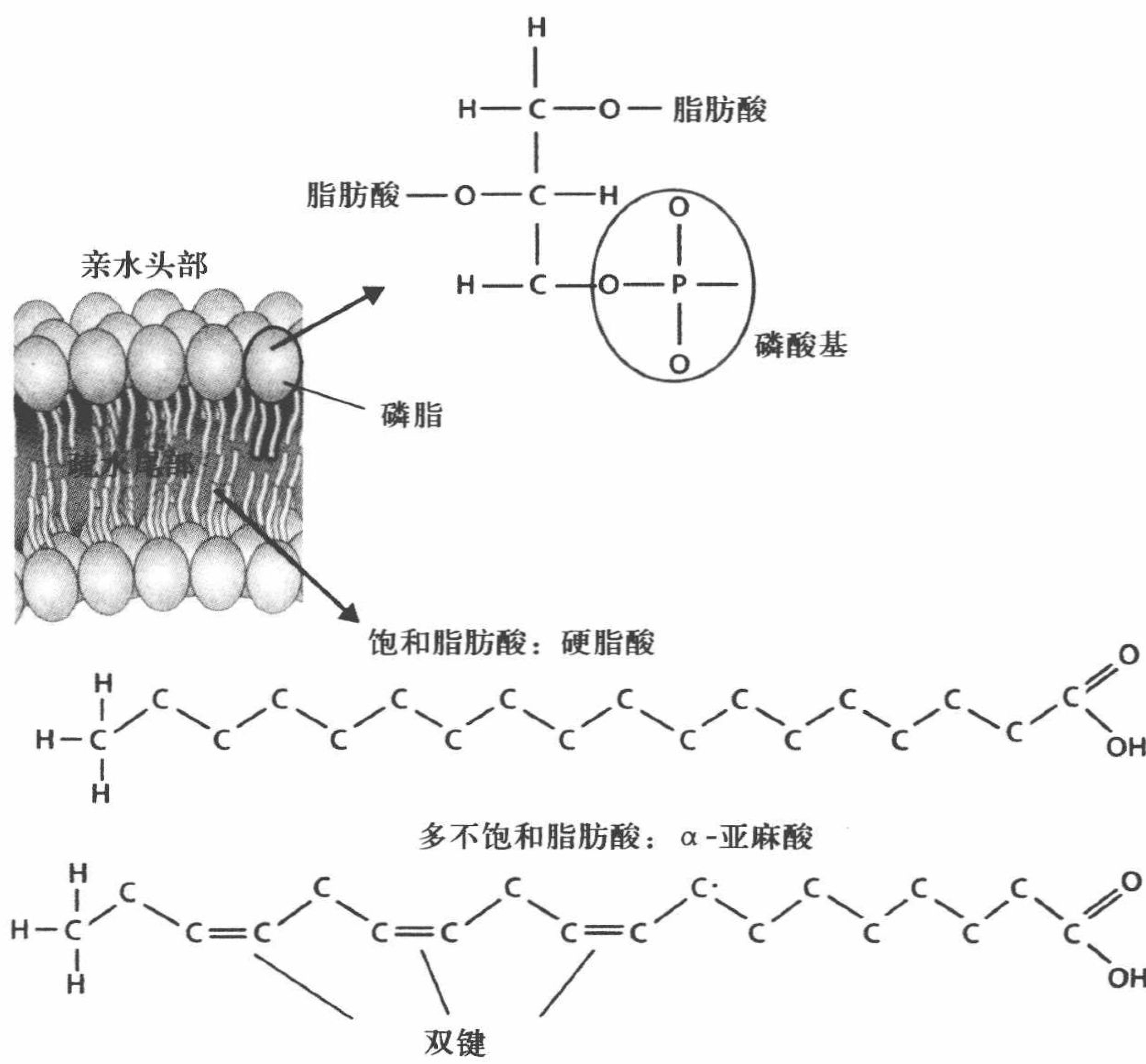


图 4.27 细胞膜上的磷脂结构。 磷脂结构具有极性，包含一个亲水的磷酸头和一个疏水的脂肪酸尾。生物膜上的磷脂大多含有一个饱和脂肪酸和一个不饱和脂肪酸，也有各含有两个饱和脂肪酸和两个不饱和脂肪酸的情况。

膜功能很大程度上依赖磷脂及膜上的嵌合结构的排列。如果磷脂及膜上的嵌合结构排列过于紧密，那么疏水分子也无法自由通过膜；如果排列过于疏松，那么就会有一定数量的水及水溶性分子进入细胞或从细胞中逃离。因此，双层膜结构已经进化到

可以将脂类和蛋白质合理分配使其保持平衡的电化学组分进而保持膜结构稳定，平衡的改变会影响膜功能进而影响细胞功能。由 ROS 所导致的生物膜结构改变会导致膜的透过性紊乱、电解质梯度失衡、膜蛋白流动性受抑制，以及其他细胞功能的紊乱。

细胞膜的流动性很大程度上影响了磷脂中的脂肪酸的特性。磷脂是**饱和脂肪酸**（saturated fatty acid）和**不饱和脂肪酸**（unsaturated fatty acid）混合组成的，给予细胞膜特定的黏度。在体温下，饱和脂肪酸较不饱和脂肪酸而言有更大的黏度。磷脂中两种脂肪酸的组合可以使细胞膜的流动性保持在最佳的功能状态。

细胞膜脂类成分中，多不饱和脂肪含有的双键很容易受到 ˙OH 的攻击。˙OH 对多不饱和脂肪的攻击会引起一个链式反应，进而释放更多的自由基，使得多不饱和脂肪形成了一个新的分子，即脂过氧化物。如图 4.28 所示，˙OH 贡献它的孤电子给一个多不饱和脂肪（LH）的双键，形成脂自由基（L˙）和水，该反应标志着自由基链式反应的起始。胞质中的 O_2 进而被 L˙ 还原，形成脂氧化自由基（LOO˙），随后，脂氧化自由基继续攻击其他的 LH，继续生成 L˙ 和脂过氧化物（LOOH），并继续参与反应生成 LOO˙、LOOH 和 L˙。

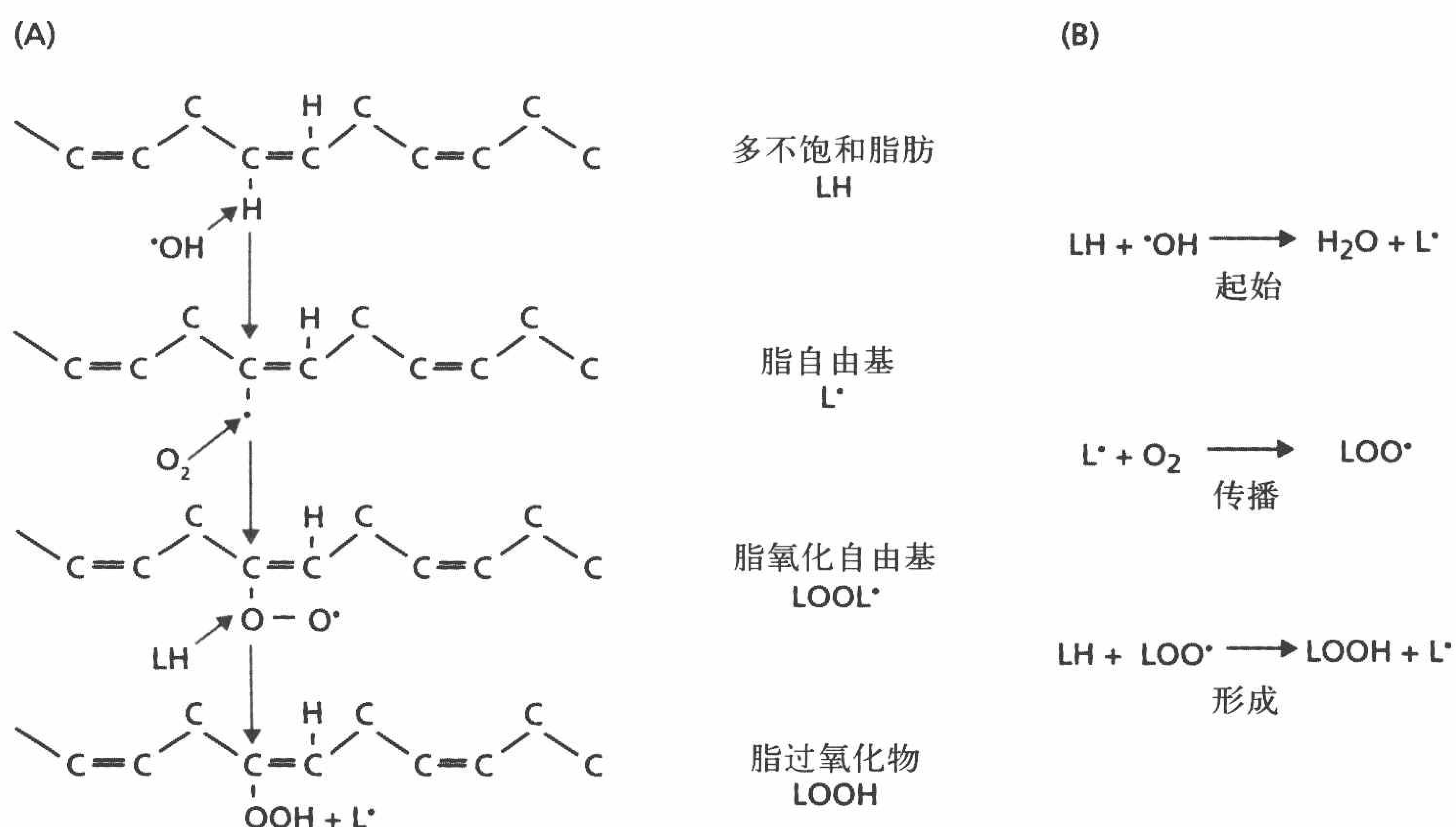


图 4.28　脂过氧化物的形成。（A）羟自由基在一个双键位置“袭击”多不饱和脂肪，形成脂自由基（L˙）。接着，胞质中的 O_2 与脂自由基的孤电子反应形成脂氧化自由基（LOO˙）。脂氧化自由基袭击其他的多不饱和脂肪，产生脂过氧化物（LOOH）和一个新的脂自由基，反应如此继续发生。（B）自由基链式反应的起始与延续，形成脂过氧化物。

如果脂自由基反应产生的脂类过氧化物不被清理，细胞功能将会受到巨大阻碍。幸运的是，细胞已经建立了一套机制来阻止脂过氧化物的形成，该过程中包含维生素 E 和维生素 C。维生素 E 存在于细胞膜内或靠近细胞膜的位置，相对膜上的多不饱和脂肪来说，其对于羟自由基和脂氧化自由基具有更高的亲和性。如图 4.29 所示，在维生素 E 被还原为维生素 E 自由基的过程中，脂氧化自由基被氧化为 LH，终止了脂过氧

化物链式反应的进行。然而，维生素 E 自由基需要进一步被氧化为维生素 E，该过程需要维生素 C、谷胱甘肽和 NAD^+ 共同参与的多步反应来完成。

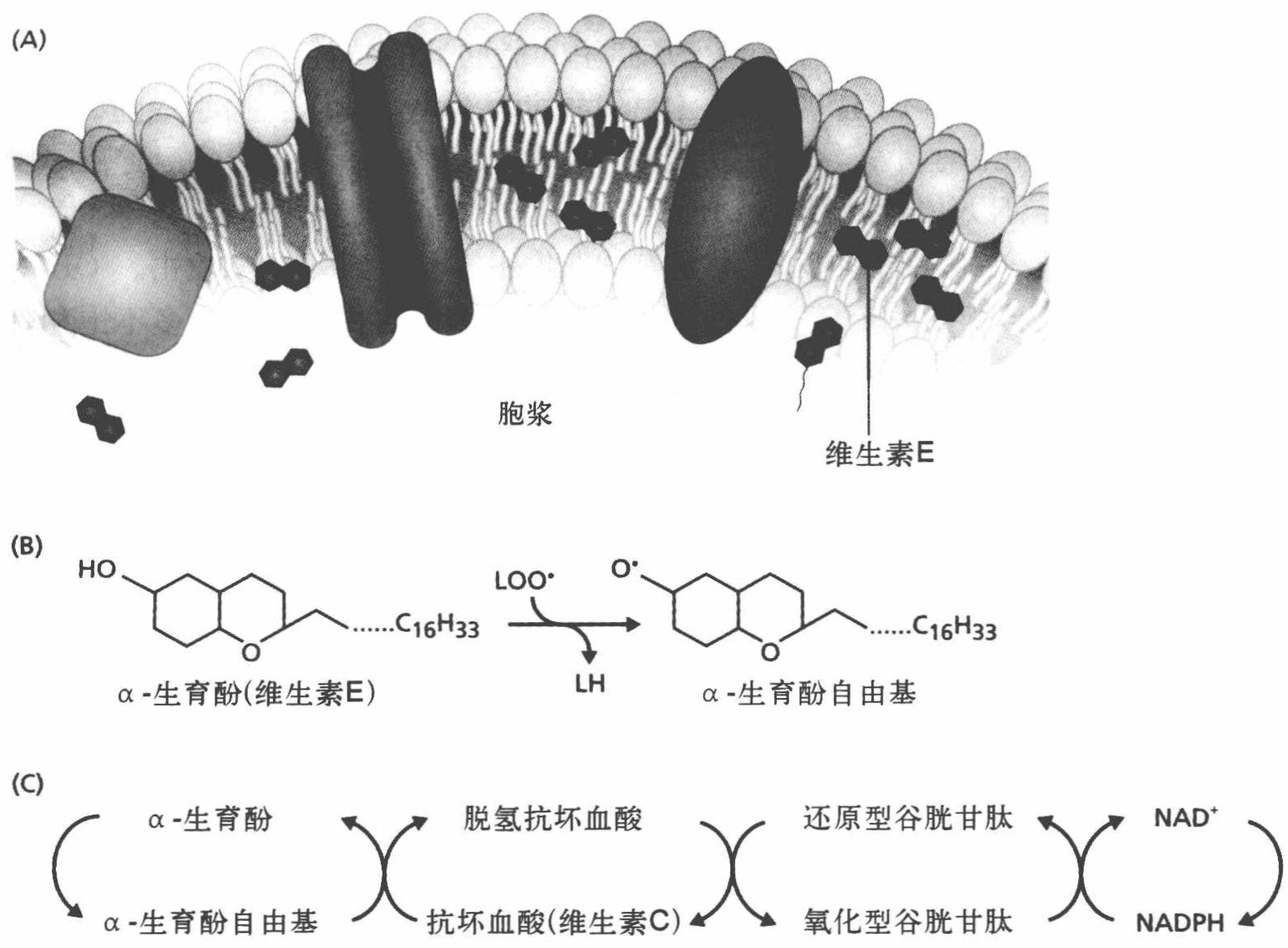


图 4.29　维生素 E 终止自由基链式反应。（A）维生素 E 存在于细胞膜内或靠近细胞膜的位置。（B）如果自由基出现，维生素 E 会被还原为维生素 E 自由基，使得脂氧化自由基被氧化。（C）维生素 E 自由基由维生素 C、谷胱甘肽和 NAD^+ 共同参与的多步反应氧化为维生素 E。

活性氧能够发挥有利作用

上面的内容讨论了 ROS 的种种不利作用，但是 ROS 对于有氧代谢机体来说也有其有益的一面。其中，最为我们所熟知的有利作用发挥在免疫系统。当外来入侵者，如细菌，进入到血液或组织时，免疫系统会通过淋巴结释放一系列细胞来袭击并摧毁这些入侵者。细胞之一就是巨噬细胞，它能够释放酶促产物分子来瓦解入侵者的细胞结构，$^{\cdot}O_2^-$ 就是这些分子之一，它的主要任务就是通过使入侵者细胞膜形成脂过氧化物（图 4.30）。

近期研究表明，ROS 及其一些还原副产物，如 H_2O_2，或许能够通过诱导抗氧化的超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的表达来阻止氧化损伤（图 4.30，下图）。超氧自由基或许能够通过激活 SOD 和过氧化氢酶的启动子区域来诱导其表达，但其机制尚不明确。

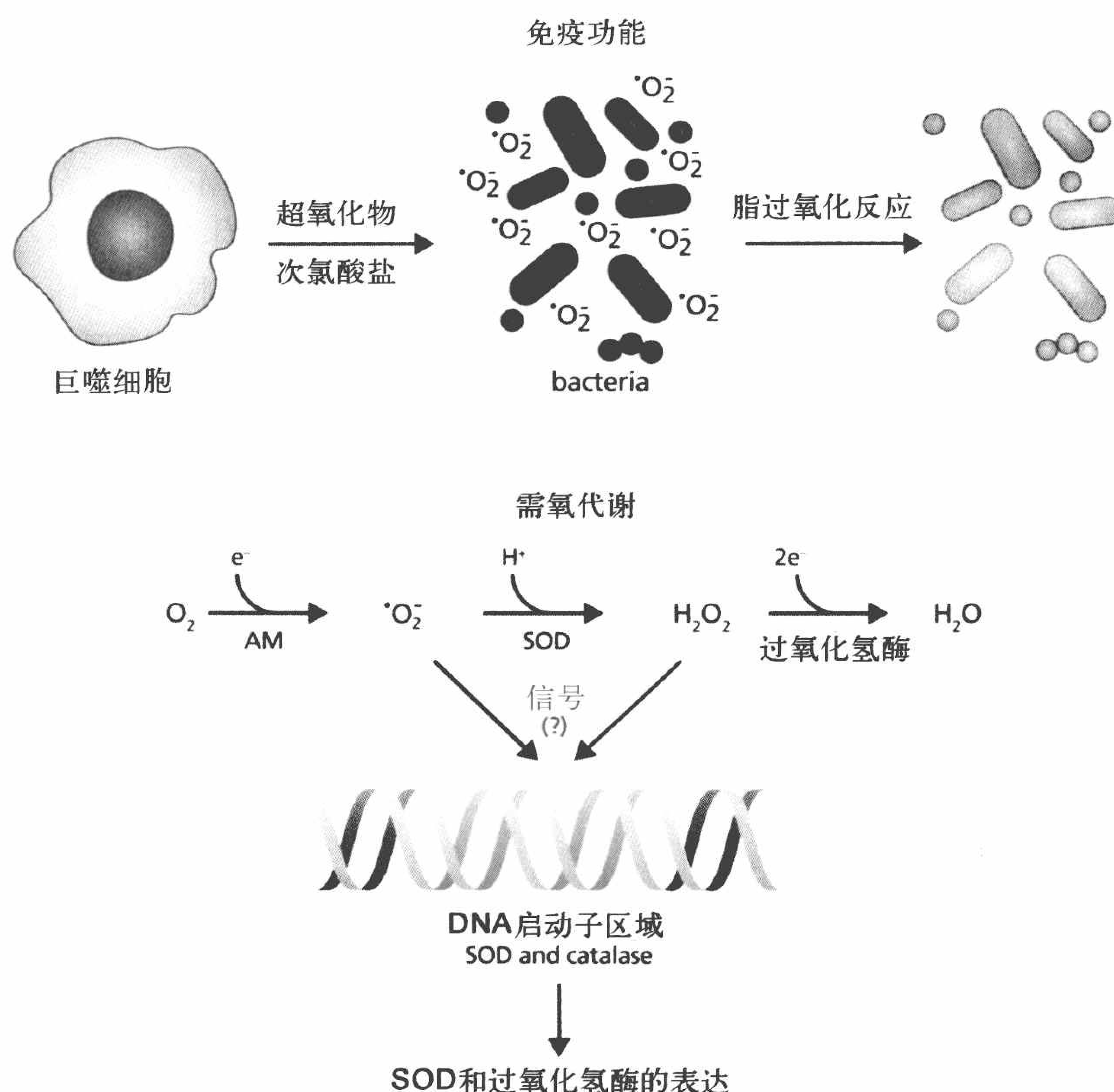


图 4.30　ROS 对于机体也能起到有利作用的两个例子。免疫功能（上图）：免疫系统中的巨噬细胞分泌超氧自由基及次氯酸盐等毒性因子来对抗入侵者。超氧离子能够通过使细菌细胞膜形成脂过氧化物的方式使其降解。有氧代谢（下图）：正常有氧代谢过程中产生的 ROS 也能够刺激超氧化物歧化酶（SOD）和过氧化氢酶的产生，但其机制尚不明确。

端粒长度缩短与复制衰老

之前的讨论着重于氧化损伤这种随机事件对于损伤分子的积累及细胞衰老的影响。现在，我们来关注一下细胞寿命的程序化问题，即端粒缩短理论。**端粒缩短理论**（telomere-shortening theory）预示染色体的反复复制会导致**端粒**（telomere，染色体末端的重复、非编码碱基序列）的缩短，直到 DNA 复制无法再继续进行。根据该理论，DNA 修复机制识别端粒和编码序列的不同，并且当基因要被用于合成 RNA 引物的时候，该机制会暂停细胞分裂中 G_1 期向 S 期的过渡。也就是说，端粒是生物时钟，可以标记细胞复制的进程。

端粒阻止后随链去除关键 DNA 序列

真核生物的 DNA 可以自复制起始位点开始双向复制，DNA 的每一条链都可以作为模板合成新的 DNA 链。由于 DNA 聚合酶仅能从 5' → 3' 的方向合成新链，后随链模板就需要使用“回形针”机制，通过合成冈崎片段来完成染色体复制。每一段冈崎片段的合成都需要一段 RNA 引物来引导，然而，当 DNA 聚合酶到达染色体末端时，没有足够的 DNA 用来起始后随链模板上的最后一段 RNA 引物的合成，该现象被称为“末端复制问题”。

真核生物的有丝分裂过程中，通过端粒来解决末端复制问题。端粒中含有大量的胸腺嘧啶（T）和鸟嘌呤（G），这在真核生物中非常保守。对于一个新复制的 DNA 来说，其端粒约含有 5000 ~ 10 000 个碱基对。当 DNA 聚合酶到达后随链模板编码区域末端时，便可以使用端粒作为模板为最后一段冈崎片段合成 RNA 引物（图 4.31）。然而，会有一小段（10 ~ 50 个）端粒碱基对会因此回形针机制而丢失，复制过程中这一小部分端粒的丢失可以防止染色质末端复制过程中基因信息的丢失。

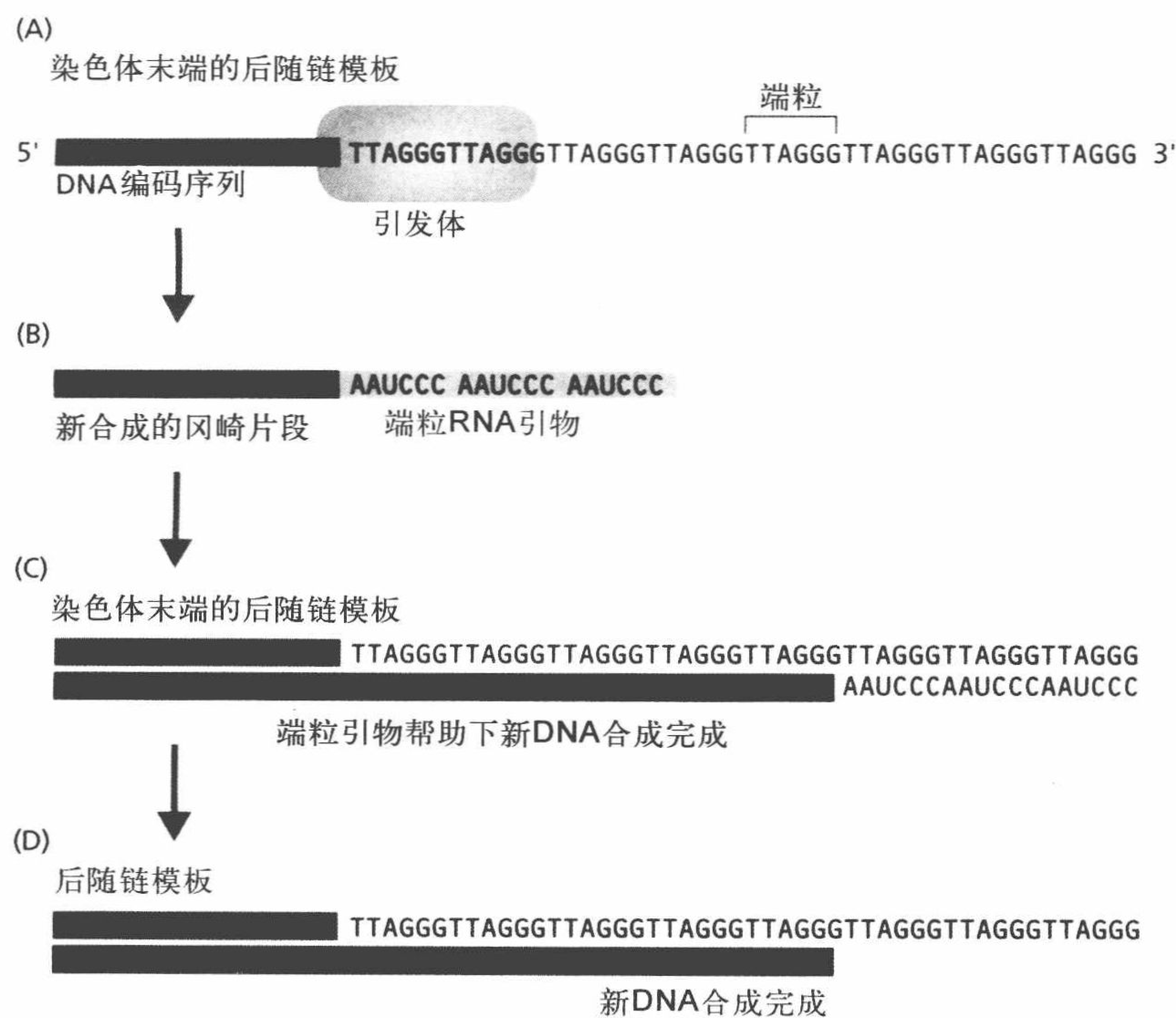


图 4.31　端粒如何解决末端复制问题。引发体识别染色体末端后随模板上的端粒序列（A）并为最后一段冈崎片段合成 RNA 引物（B）。（C）将新合成的冈崎片段连接一起形成新的 DNA。（D）最后，由端粒为模板产生的 RNA 引物被去除，新 DNA 链合成完成。

后随链的复制导致端粒序列的缩短，连续复制的细胞甚至最终会丧失端粒。然而，在活跃的有丝分裂细胞中，端粒的长度能够通过**端粒酶**（telomerase）的作用得到保持。端粒酶包含一个 RNA 亚基和一个蛋白催化亚基（图 4.32）。端粒酶含有一个用于合成自

身的 RNA 模板，端粒酶的 RNA 亚基中含有相应物种的端粒序列。对于人类来说，该 RNA 约为 450 个碱基，含有 AAUCCC 的重复序列（相应 DNA 序列为 TTAGGG）。其催化亚基是一个**逆转录酶**（reverse transcriptase），称为**端粒逆转录酶**（telomerase reverse transcriptase，TERT），该酶可以读取该段 RNA 序列作为模板来合成相应的 DNA 序列。



图 4.32 端粒酶和端粒的延长。在 DNA 进行 S 期复制之前，端粒酶会依附到后随链模板的 3' 端。端粒酶中包含一个逆转录酶，该催化亚基可以以 RNA 为模板合成 DNA（转录是以 DNA 为模板合成 RNA）。

端粒的延长机制使得染色体的 3' 端比 5' 端长，为后随链的复制提供便利。但是，如果 DNA 的 3' 端就这样散落在那里，DNA 的修复机制会认为它是损伤的双链 DNA 的一部分。端粒通过形成一个环状结构的方式解决该问题，我们称它为 t 环，像一个末端的帽子一样使得 DNA 的修复机制误以为它是双链 DNA（图 4.33）。

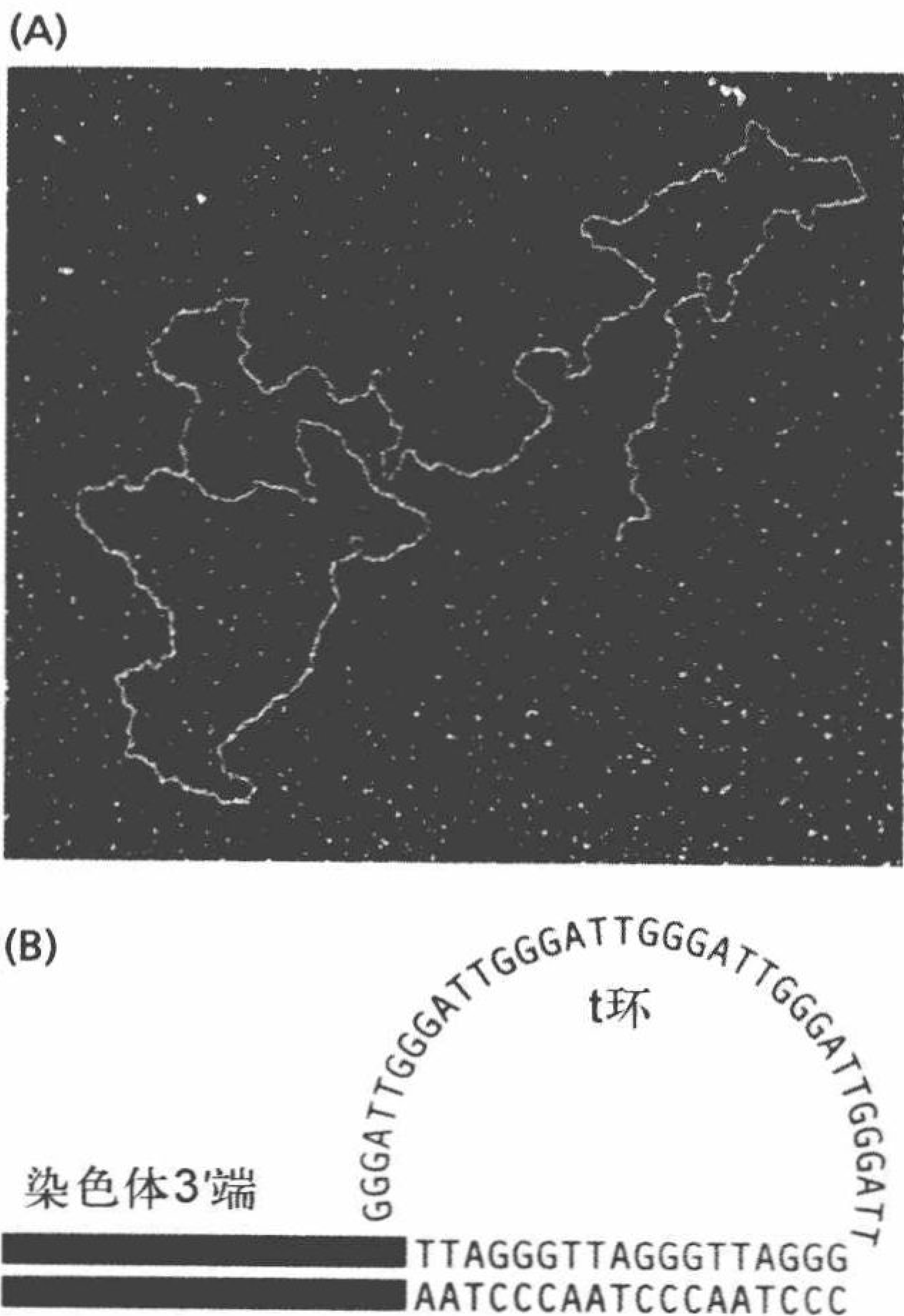


图 4.33 端粒 t 环。（A）染色体末端 t 环的电镜照片。（B）图解端粒末端帽子结构，该结构可以防止 3' 端被识别为损伤的 DNA 双链。（A 图摘自 J.D. Griffith 等 . *Cell*. 97:503-514, 1999. 经 Elsevier 许可）

端粒的缩短可能导致体细胞衰老

端粒酶延长端粒长度的机制仅在复制过程中需要保持高保真度的细胞中适用，也就是说端粒酶仅在有限的细胞中表达，其中包括生殖细胞和干细胞。多数体细胞在正常情况下不表达端粒酶，因此端粒会随着复制的进行而缩短。体外实验显示，衰老细胞的端粒长度较衰老前细胞短。体细胞中端粒酶的缺失及衰老细胞中端粒缩短的发现都印证了一个理论，即**有丝分裂时钟理论**（mitotic clock theory），该理论提出衰老细胞端粒缩短，并会引起细胞周期阻滞（图 4.34）。

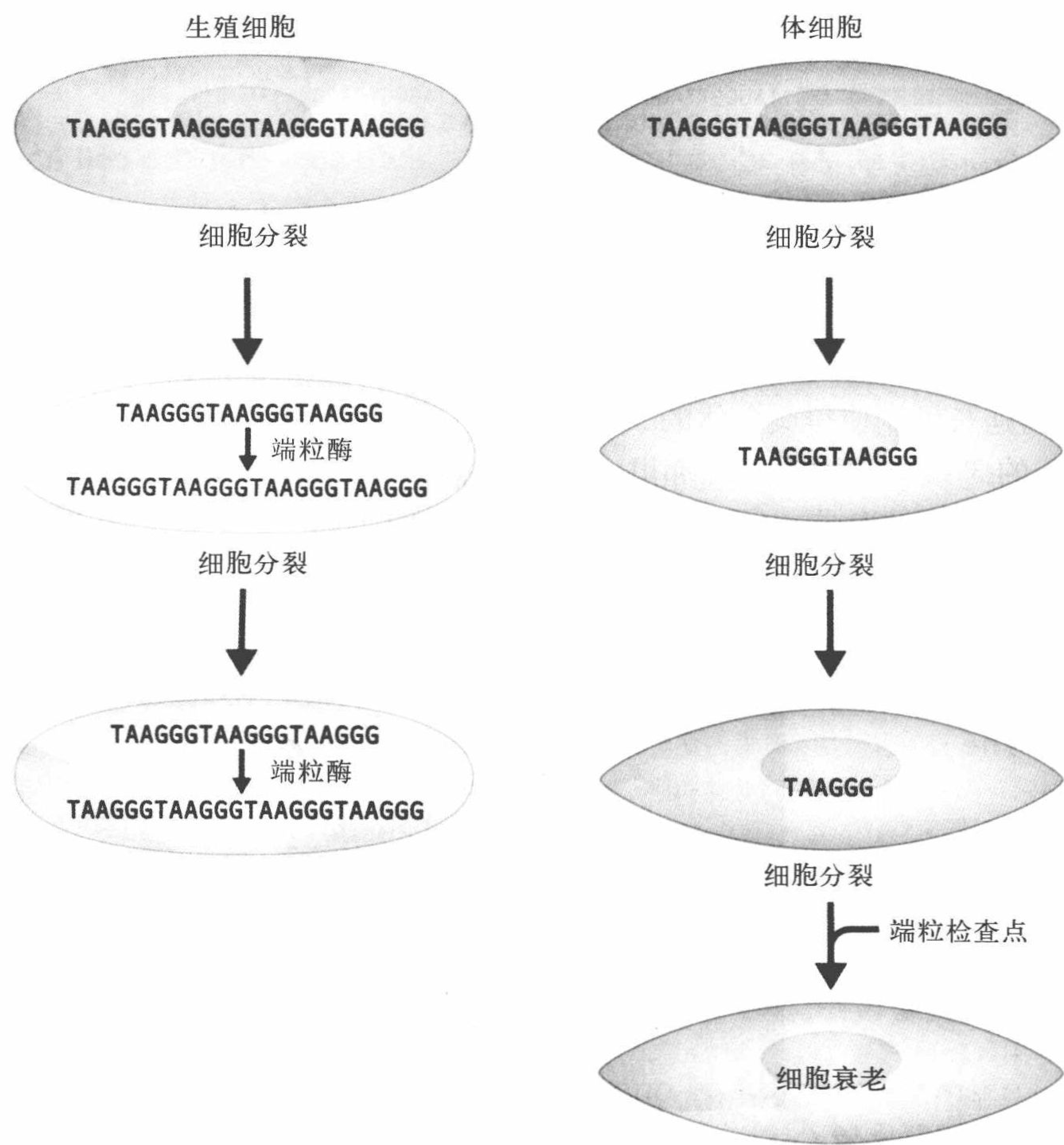


图 4.34 细胞衰老的有丝分裂时钟理论。干细胞和体细胞中，端粒均会随着复制的进行而缩短，但体细胞中不含有端粒酶，于是后随链中端粒的缺失无法弥补。当端粒检查点检测到明显缩短的端粒时，细胞开始衰老，其机制有待进一步研究。

尽管有丝分裂时钟理论的机理尚不明确，近期研究显示端粒的缩短或端粒帽子结构的解开都会抑制细胞周期的进行。衰老细胞中 p53 蛋白的上调，提示我们该抑制与细胞周期检查点相关。图 4.35 描述了端粒缩短或端粒帽子结构解开导致细胞衰老的机制。在数次复制之后，端粒酶会缩短或出现帽子结构的解开，DNA 损伤修复机制识别

这样的端粒作为损伤的DNA并通过多个信号起始p53蛋白的磷酸化，进而抑制细胞周期蛋白-细胞周期蛋白依赖性激酶复合物的形成，继而在G_1期使细胞周期停止。由于没有端粒酶，因此修复机制无法延长端粒或使端粒末端重新形成帽子结构，细胞会进入G_0期，导致复制衰老的发生。

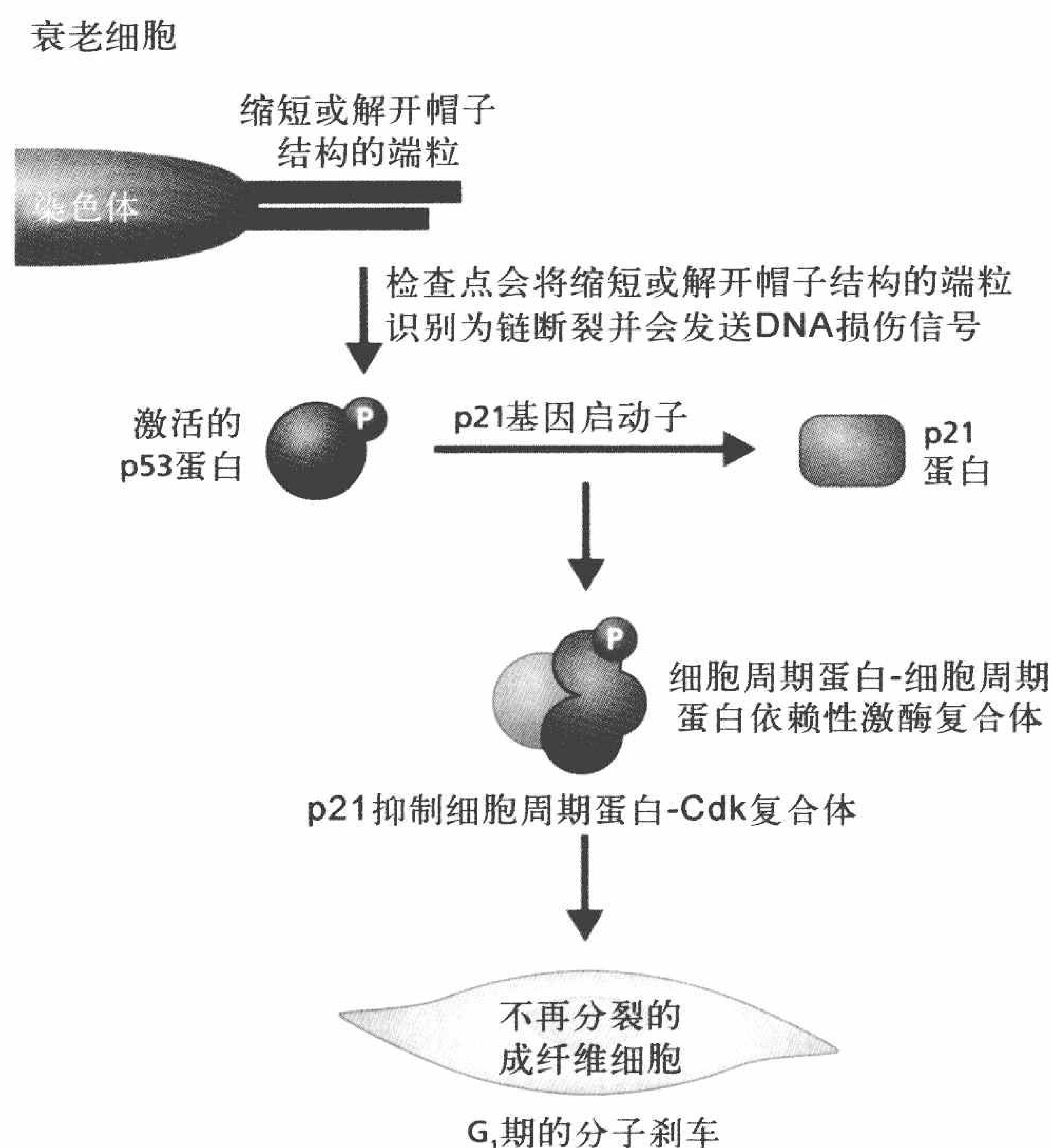


图4.35 细胞衰老中的p53蛋白调节机制。经历了足够次数的细胞复制之后，没有端粒酶的体细胞中的端粒会缩短并解开末端帽子结构。DNA修复机制会将这样的端粒识别为受损DNA，进而通过p53蛋白信号通路的激活使得细胞周期阻滞在G_1期，最后永久进入G_0期。

有丝分裂时钟理论将衰老和寿命的进化理论与细胞衰老联系在一起。第3章长寿的进化理论中提到，体细胞死亡率的提高是能量资源在生殖细和胞体细胞的DNA修复系统之间平衡的结果。体细胞中端粒的缩短会导致细胞衰老，而生殖细胞中端粒长度却能够得以维持。也就是说，生殖细胞中倾入了大量的能量用于端粒酶发挥作用，从而维持端粒长度和DNA复制的高保真性，将遗传信息传递给下一代。体细胞没有将能量和资源用于端粒的延长，因为其不表达端粒酶。一次性体细胞理论说明，体细胞的存活时间是为了给有效的繁殖作基础。似乎在细胞活的足够长时，端粒会去告诉它们。

核心概念

- 真核细胞周期包含四个时期：G_1期、S期、G_2期和M期。此外，还有一个附加时期G_0期，预示细胞离开细胞周期。
- 如果细胞没有在正确的时间接收到有丝分裂信号，那么细胞周期调控系统会解除，细胞会进入修正的G_1期，即G_0期。

- 体外培养的体细胞含有有限传代寿命。
- 衰老细胞含有若干共同特点，包括：细胞膨大，细胞核尺寸增大，出现多核，DNA、RNA 及蛋白质的合成效率降低，炎症因子分泌增加。
- 不同物种细胞的群体倍增速率不同，并且与机体寿命关联不大。
- 引起细胞内损伤蛋白积累进而导致细胞衰老的原因是熵增。
- 细胞衰老的氧化应激理论表明氧化自由基引起的反应会造成损伤生物分子的细胞内积累。
- 有氧代谢机体合成 ATP 的过程中会因为 O_2 发生单电子还原而产生氧化中心自由基或活性氧，如 $^{\cdot}O_2^{-}$、$^{\cdot}OH$ 和 H_2O_2。
- 细胞膜中多不饱和脂肪中的双键结构容易受到羟自由基的袭击而引起链式反应，反应中会生成额外的自由基使多不饱和脂肪发生结构改变而形成一种新的脂过氧化物分子。
- ROS 对于有氧代谢生物体也有有利作用，免疫系统中的大分子使用 ROS 来破坏细菌的细胞膜。氧化代谢中产生的 ROS 也可以引起细胞内抗氧化物如 SOD 和过氧化氢酶的表达。
- 端粒缩短理论表明染色体的反复复制会导致端粒缩短，直到在不影响 DNA 编码区序列的前提下无法继续复制为止。
- 染色体末端端粒的重复序列可以解决末端复制问题。
- 在高度有丝分裂的细胞中，端粒长度可以通过端粒酶保持。
- 有丝分裂时钟理论显示在有丝分裂细胞检测到较短的端粒时会发生细胞衰老，并会因此导致细胞 G_1 期向 S 期转换过程中的细胞周期阻滞。

讨论问题

Q4.1　描绘并解释有丝分裂细胞培养的三个生长时期，描述体外培养细胞与细胞系的区别。利用第 3 章中学到的知识解释你认为哪个时期具有最大优势？为什么？

Q4.2　列举几个接近复制寿命终点的衰老细胞生物学特征。

Q4.3　4 周时间内没有发生群体倍增即认为是到了培养细胞的寿命极限。那么是否所有细胞都失去了有丝分裂能力呢？请解释。

Q4.4　请解释为什么衰老相关的熵增加会导致细胞内损伤蛋白的积累。

Q4.5　将 O_2 还原为水是有氧代谢系统合成 ATP 中的重要过程。请描述在 O_2 还原过程中如何产生氧化中心自由基。

Q4.6　请简要解释 ROS 引起的蛋白结构变化如何通过结构 - 功能相互作用导致细胞衰老。

Q4.7　羟自由基 $^{\cdot}OH$ 会在很大程度上引起细胞损伤，哪个细胞结构最容易受到羟自由基的攻击呢？这种细胞结构的损伤是如何导致细胞功能紊乱进而引起细胞衰老的？细胞怎样保护自己免受羟自由基的损害呢？

Q4.8　活性氧没有有利作用，这种观点是对还是错？请解释。

Q4.9　什么是末端复制问题？端粒如何解决该问题？

Q4.10 请描述细胞衰老的有丝分裂时钟理论以及该理论是如何支撑衰老的进化理论的。不能将细胞衰老的时钟理论作为整体衰老评价模型的主要论据是什么？

补充阅读

细胞周期、细胞分裂与细胞周期调控

Alberts B, Bray D, Hopkins K, et al. (2010) The Cell Division Cycle. In Essential Cell Biology, pp 609-650. New York: Garland Science.

Sadava D, Heller HC, Orians GH, et al. (2007) Chromosomes, the cell cycle, and cell division. In Life: The Science of Biology, p 180. Sinauer Associates.

复制衰老

Campisi J (2005) Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. *Cell* 120: 513-522.

Carrel A & Ebeling A (1921) Age and muliplication of fibroblasts. *J Exp Med* 34:599-623.

Cristofalo VJ, Lorenzini A, Allen RG, et al. (2004) Replicative senescence: a critical review. *Mech Ageing Dev* 125:827-848.

Hayfick L & Moorhead PS (1961) The serial cultivation of human diploid cell strains. *EXP Cell Res* 25:585-621.

Rodier F & Campisi J (2011) Four faces of cellular senescence. *J Cell Biol* 192:547-556.

Witkowski JA (1980) Dr. Carrel's immortal cells. *Med Hist* 24:129-142.

HeLa 细胞：她的还是大家的？

Skloot R (2010) The Immortal Life of Henrietta Lacks, p 369. New York: Crown Publishers.

细胞衰老的原因：损伤的生物分子的积累

Hayflick L (2007) Biological aging is no longer an unsolved problem. *Ann NY Acad Sci* 1100:1-13.

Hayflick L (2007) Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both. *PLoS Genet* 3:e220.

Lambert FL (2007) A student's approach to the second law and entropy, http//entropysite.oxy.edu/students_approach.html.

Mitteldorf J (2010) Aging is not a process of wear and tear. *Rejuvenation Res* 13:322-326.

Toussaint O, Raes M & Remacle J (1991) Aging as a multi-step process characterized by a lowering of entropy production leading the cell to a sequence of defined stages. *Mech Ageing* Dev 61:45-64.

氧化应激与细胞衰老

Alberts B, Bray D, Hopkins K, et al. (2010) Essential Cell Biology, pp 81-117, 425-452. New York: Garland Science.

Beckman KB & Ames BN (1998) The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev* 78:547-581.

Brand MD, Affourtit C, Esteves TC, et al. (2004) Mitochondrial superoxide: production, biological effects, and activation of uncoupling proteins. *Free Radic Biol Med* 37:755-767.

Harman D (1956) Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 11:298-300.

Jang YC, Perez VI, Song W, et al. (2009) Overexpression of Mn superoxide dismutase does not increase lifespan in mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 64:1114-1125.

Landis GN & Tower J (2005) Superoxide dismutase evolution and life span regulation. *Mech Ageing Dev* 126:365-379.

Lu T & Finkel T (2008) Free radicals and senescence. *Exp Cell Res* 314:1918-1922.

Pampiona R (2008) Membrane phospholipids, lipoxidative damage and molecular integrity: a causal role in aging and longevity. *Biochim Biophys Acta* 1777:1249-1262.

Yu BP (2005) Membrane alteration as a basis of aging and the protective effects of calorie restriction. *Mech Ageing Dev* 126:1003-1010.

端粒长度缩短与复制衰老

Beliveau A, Bassett E, Lo AT, et al. (2007) p53-dependent integration of telomere and growth factor deprivation signals. *Proc natl Acad Sci USA* 104:4431-4436.

Delany ME, Daniels LM, Swanberg SE & Taylor HA (2003) Telomeres in the chicken: genome stability and chromosome ends. *Poult Sci* 82:917-926.

Harley CB, Futcher AB & Greider CW (1990) Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 345:458-460.

Mather KA, Jorm AF, Parslow RA & Christensen H (2011) Is telomere length a biornarker of aging? A review, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 66:202-213.

（张楠楠　周佳苇　译）

第5章　寿命的遗传学

“衰老就像是最新版本的软件，它有许多很好的新特征，但却失去了它们原本拥有的很棒的功能。”

——Carrie Latet，诗人

在第3章里我们确定了基因是如何影响生存与繁殖的，并建立了基因通过对生存与繁殖时期的影响决定寿命的理论基础。我们从数学理论和实践研究角度论证了基因对繁殖和寿命延长的影响。然而，我们并没讨论哪些基因和遗传途径涉及寿命的延长，在这一章我们要密切关注那些可以改变寿命的基因和基因通路。我们对长寿遗传基础的探索主要集中在基因和通路上，通过反复的试验，基本可以得到比较一致的结论。当我们通读这章时，要牢记我们的结论主要来自三种简单的短命生物体——酵母、线虫、果蝇。它们是在高度控制的实验室条件下养育研究的。至少200种基因已被确认对衰老和寿命有影响，即将展示的只是一部分经过详细研究的成果。虽然我们能证明改变某些基因能够影响寿命，但重要的是要明确所有被选择出来的基因都是因为该基因能够提高在繁殖期内的生存能力，而不是为了延长寿命。就是说，基因被稳定遗传下来是因为其提高了生存优势，而不是因为它们延长了物种的寿命。

我们从真核细胞的基因表达和调控开始，介绍一些被用来研究基因表达的方法，最后讨论一下影响酿酒酵母、线虫、果蝇和小鼠寿命的一些具体基因和基因通路。

真核生物基因表达概述

19世纪中叶，在以达尔文为首的很多生物学家共同努力下研究发现了基因作为生物体的指令存在于真核细胞内的染色体中，然而当时存在其他的争议，比如基因是细胞**脱氧核糖核酸**（deoxyribonucleic acid，DNA）还是蛋白质的一部分？但这些争议在20世纪40年代后期便慢慢消失了，因为DNA的结构已经被研究得非常清晰，**X射线晶体学**（X-ray crystallography，显示分子中原子的方法），以及罗莎王林德、富兰克林、莫里斯·威尔金斯所进行的工作很大程度上帮助了詹姆斯·沃森和弗朗西斯·克里克，让他们更清楚地定义了DNA的结构，表明DNA能够进行重新排列。在1953年4月和5月，沃森和克里克发表两篇论文，描述了DNA的结构和生成表达蛋白质的指令［四种**碱基对——胸腺嘧啶**（A，adenine）与**腺嘌呤**（T，thymine），**鸟嘌呤**（G，guanine）与**胞嘧啶**（C，cytosine）］。

1953年沃森和克里克描述DNA结构的论文一经发表，给生物学带来了巨大的革命。

60 年后，DNA 中的信息如何转移到一种蛋白质的氨基酸序列上的基本机制已经被完全解决了。在本章第一节我们来探索这一过程。

DNA 的转录产生互补 RNA

在转录（transcription，以 DNA 为模板合成 RNA）过程中（图 5.1），DNA 把它的信息转移到**核糖核酸**（deoxyribonucleic acid，RNA）中，这标志着基因表达的开始。来源于模板 DNA 的 RNA 的合成以及 DNA 的复制，我们在第 4 章已经讨论过，这两个过程有很多相似之处。双链的 DNA 都必须打开双螺旋，然后只有一个 DNA 链能作为转录成 RNA 分子的模板，并逐个添加核苷酸。所以 RNA 与 DNA 是互补的关系。然而在 DNA 复制和 RNA 转录之间有一些显著不同，DNA 中的腺嘌呤和尿嘧啶结对，而不是胸腺嘧啶，如图 5.2 所示。也就是说，在 RNA 中的四个碱基是腺嘌呤、尿嘧啶、胞嘧啶和鸟嘌呤。此外，完成转录的 RNA 分子（RNA transcript，核糖核酸转录本）是单链的，而复制之后的 DNA 分子是双链的。另一个重要差别是完成这两个过程所需的时间和产物的分子质量，与 DNA 的 2.5 亿碱基对比较，RNA 分子一般是几千个核苷酸的长度。

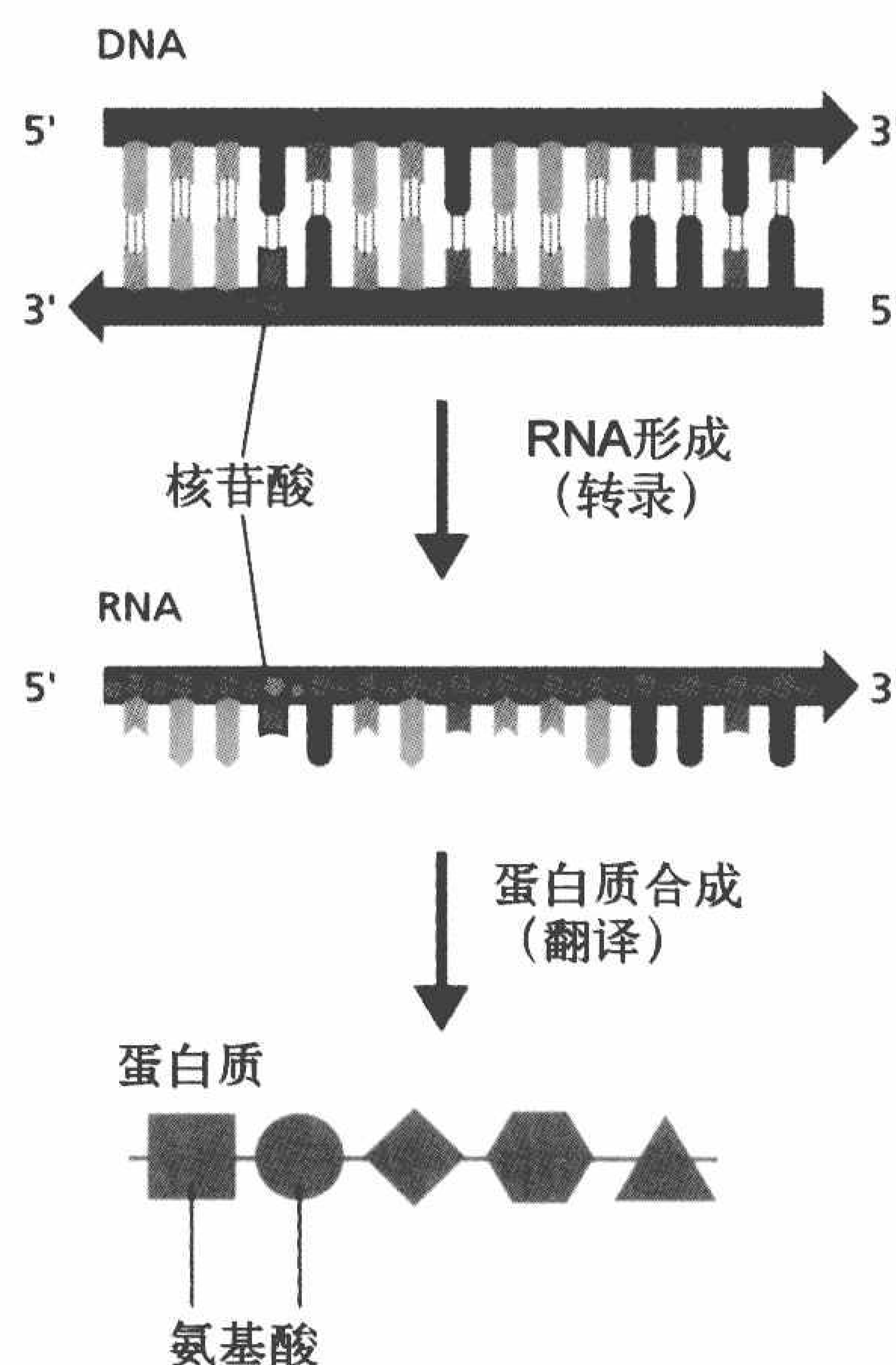


图 5.1 遗传信息从 DNA 中传递到蛋白质中。

DNA 复制的时间是以小时为单位计算的，而 RNA 转录通常发生在几分钟内。一些 **RNA 聚合酶**（RNA polymerase，起始转录的酶）分子同时在同一个基因上工作。当一个 RNA 聚合酶正在完成一个转录时，另一个就已经开始。这就使几个 RNA 转录产物在相对短的时间内产生，进而加快了蛋白质的合成。

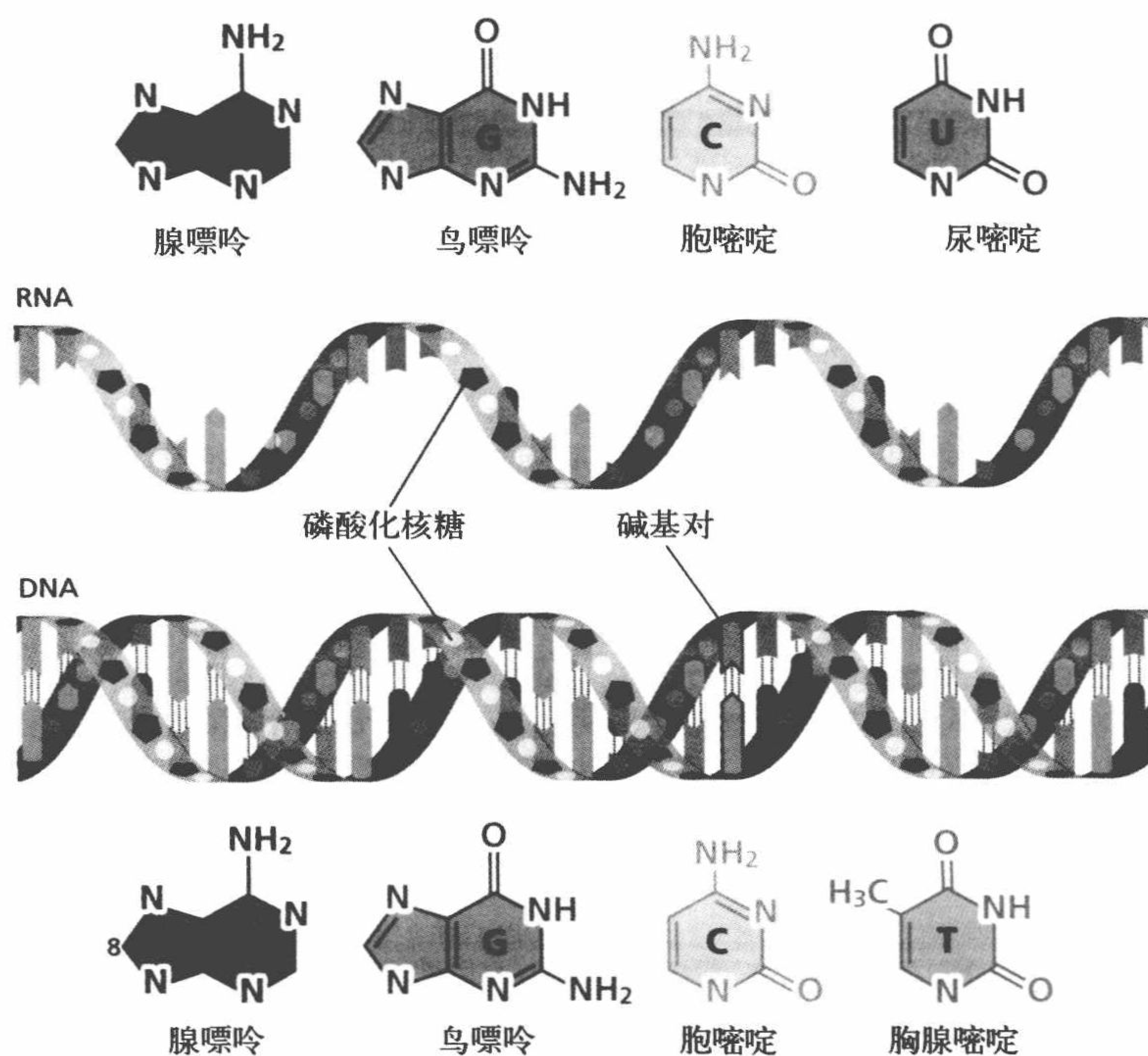


图 5.2　RNA 和 DNA。 RNA（顶端）和 DNA（底部）由核苷酸长链组成，它们每一个包括一个含氮碱基、一个核糖或者脱氧核糖和磷酸基团。DNA 中四个碱基分别为腺嘌呤、鸟嘌呤、胞嘧啶和胸腺嘧啶。RNA 中包含尿嘧啶而不是胸腺嘧啶。

当 RNA 聚合酶识别一个 DNA 上**启动区**（promoter region，一个特定的核酸序列），就开始了转录工作。启动区是标志 RNA 合成起点的核苷酸序列（图 5.3）。在转录过程中，单个 RNA 聚合酶发挥了若干个功能。首先，它打开双链的 DNA，暴露出碱基。然后，把核苷酸加到 RNA 聚合酶的活性位点上，该核苷酸是与 DNA 模板中的核苷酸互补的，按照从 5' → 3' 的方向，核苷酸每次增加一个。最后 RNA 聚合酶把 DNA 重新折叠成之前的双螺旋结构。直到遇到**终止子**（termination site，另外一段特殊的 DNA 序列），RNA 的转录才会被终止。

RNA 聚合酶是通过其独特的外形结构来识别 DNA 启动子区的（图 5.4），启动子区含有一个能够与转录因子结合的区域。RNA 聚合酶通过定位一个被叫做 TATA 框（TATA box）的序列，使转录因子与启动子区域结合。由于这段序列主要是由胸腺嘧啶（T）和腺嘌呤（A）组成的，这使转录因子和启动子区的 TATA 框结合后形成 DNA 向外弯曲。RNA 聚合酶把这个弯曲作为开始转录的标志，一旦 RNA 聚合酶和 DNA 结合并开始转录，转录因子会被释放，在下一个基因的转录过程中发挥作用。

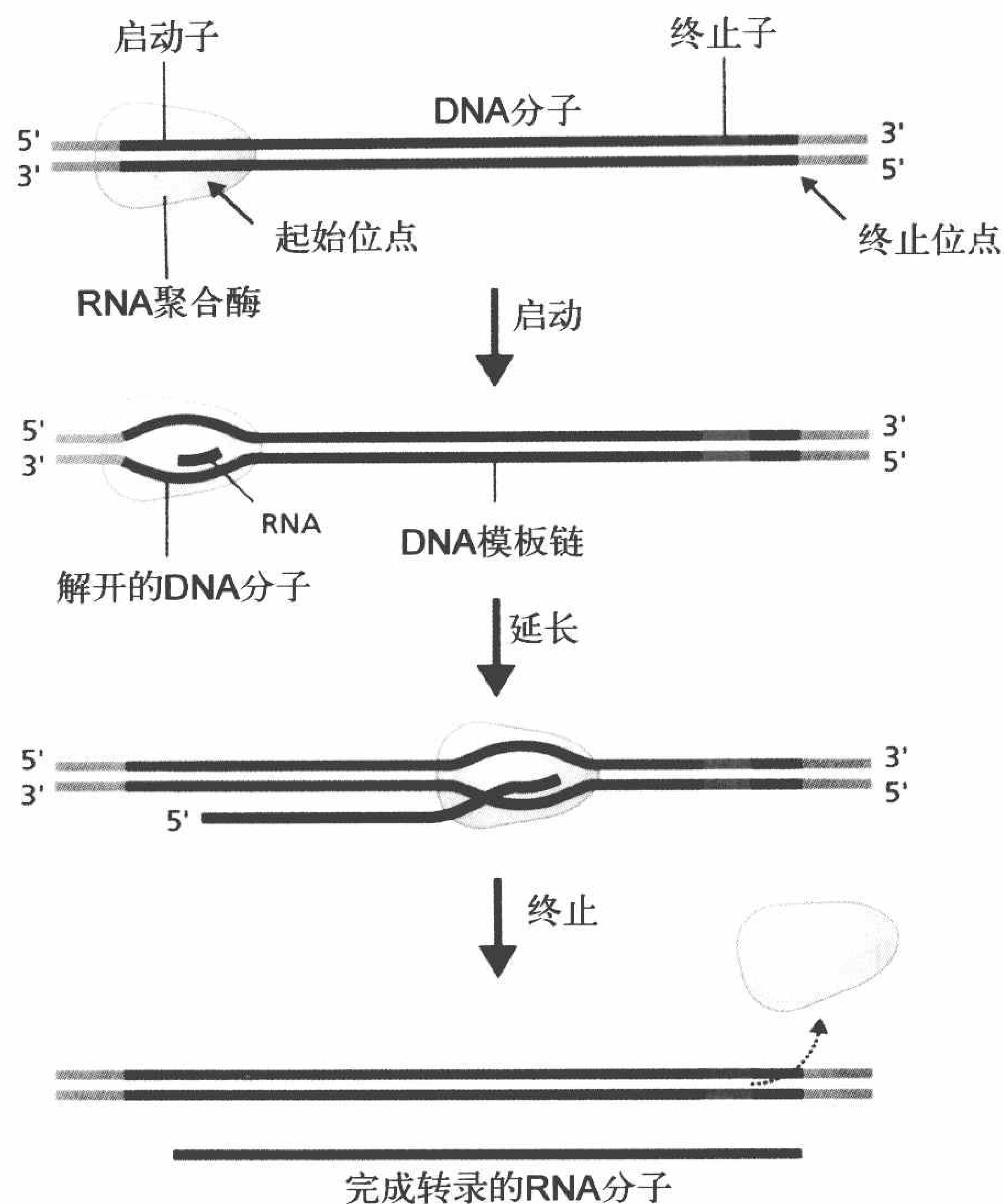


图 5.3 DNA 转录。RNA 聚合酶和 DNA 启动子区结合，启动期间 RNA 聚合酶解开两个 DNA 链，启动 RNA 合成。在延长期间，RNA 聚合酶持续聚集与 DNA 模板链序列互补的 RNA 分子，当 RNA 聚合酶运动到 DNA 上的终止位点后，它与 DNA 模板分离，释放新生成的 RNA 分子。

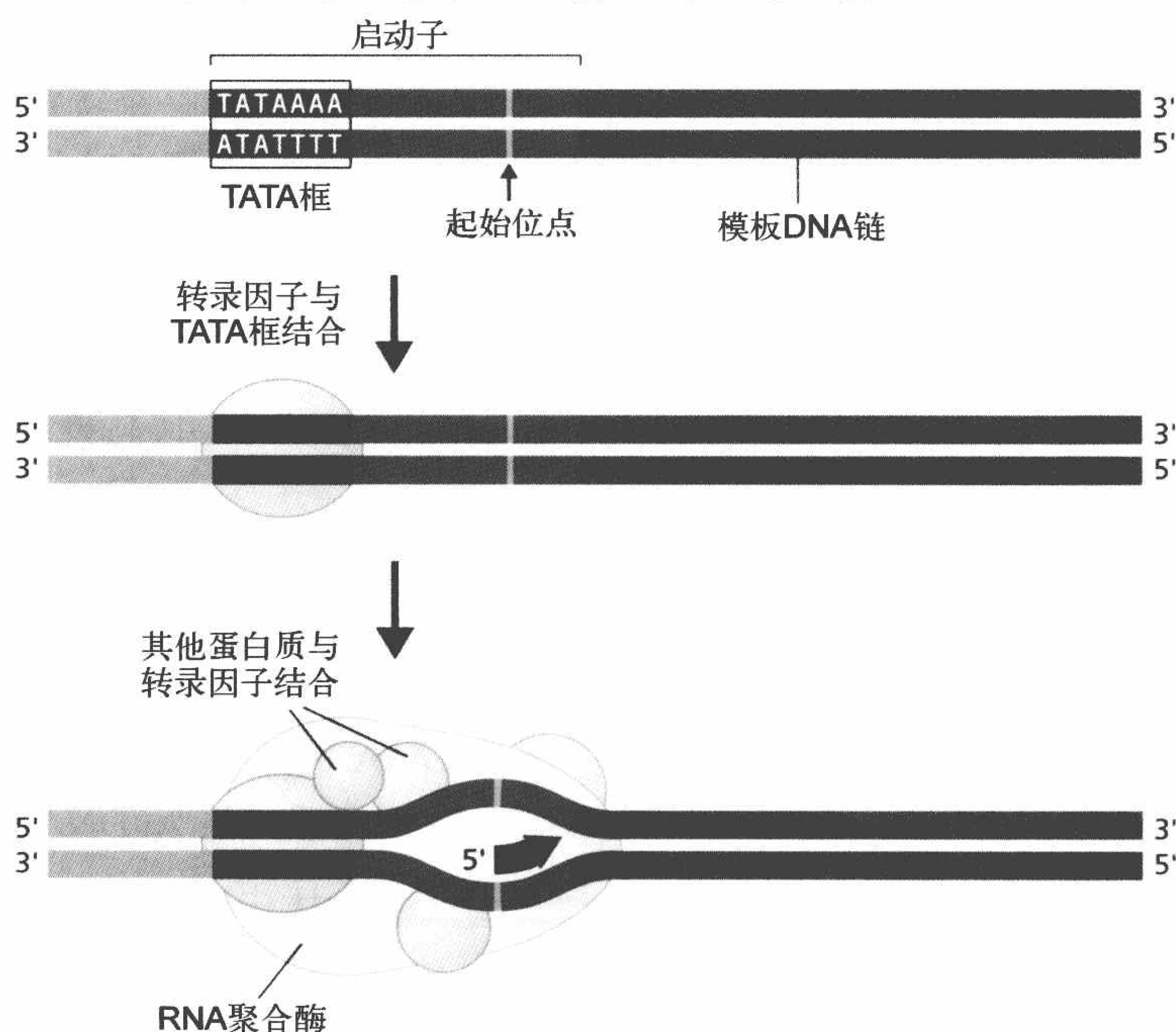


图 5.4 转录因子和转录起始复合体。转录因子和启动子区 TATA 框结合，转录因子调节 RNA 聚合酶与位点的结合，启动转录。

真核细胞在转录后对 RNA 进行修饰

转录得到的 RNA 包含基因的整个碱基序列，包括它的非编码区（称为内含子），其中被细胞用作蛋白质合成的模板叫作**信使** RNA（mRNA，细胞中蛋白质合成的唯一模板），信使 RNA 只包含**外显子**（exons，基因的编码区），因此内含子经过转录后，在 RNA 分子离开核之前会被去除。去除内含子的机制被称为 **RNA 剪接**（RNA splicing）（图 5.5），它由被称为**核内小** RNA（small nuclear RNA）的分子执行。核内小核糖核蛋白与其他蛋白质结合在一起构成核内小核糖核蛋白。核内小核糖核蛋白与其他蛋白质结合构成剪接体，来执行 RNA 的剪接工作，剪切处位于内含子的 5' 端。剪接体切割 RNA 转录物（或者 mRNA 前体物）并能够识别大多数内含子的共同特点，即一些短的核苷酸序列。小核 RNA 沿着长链下滑，直到它们在内含子 3' 端遇到另一套核苷酸序列，把内含子从 RNA 中释放出来。外显子端连接在一起，这个过程持续到所有的内含子从 RNA 中被去除，mRNA 前体物变成成熟的 mRNA。

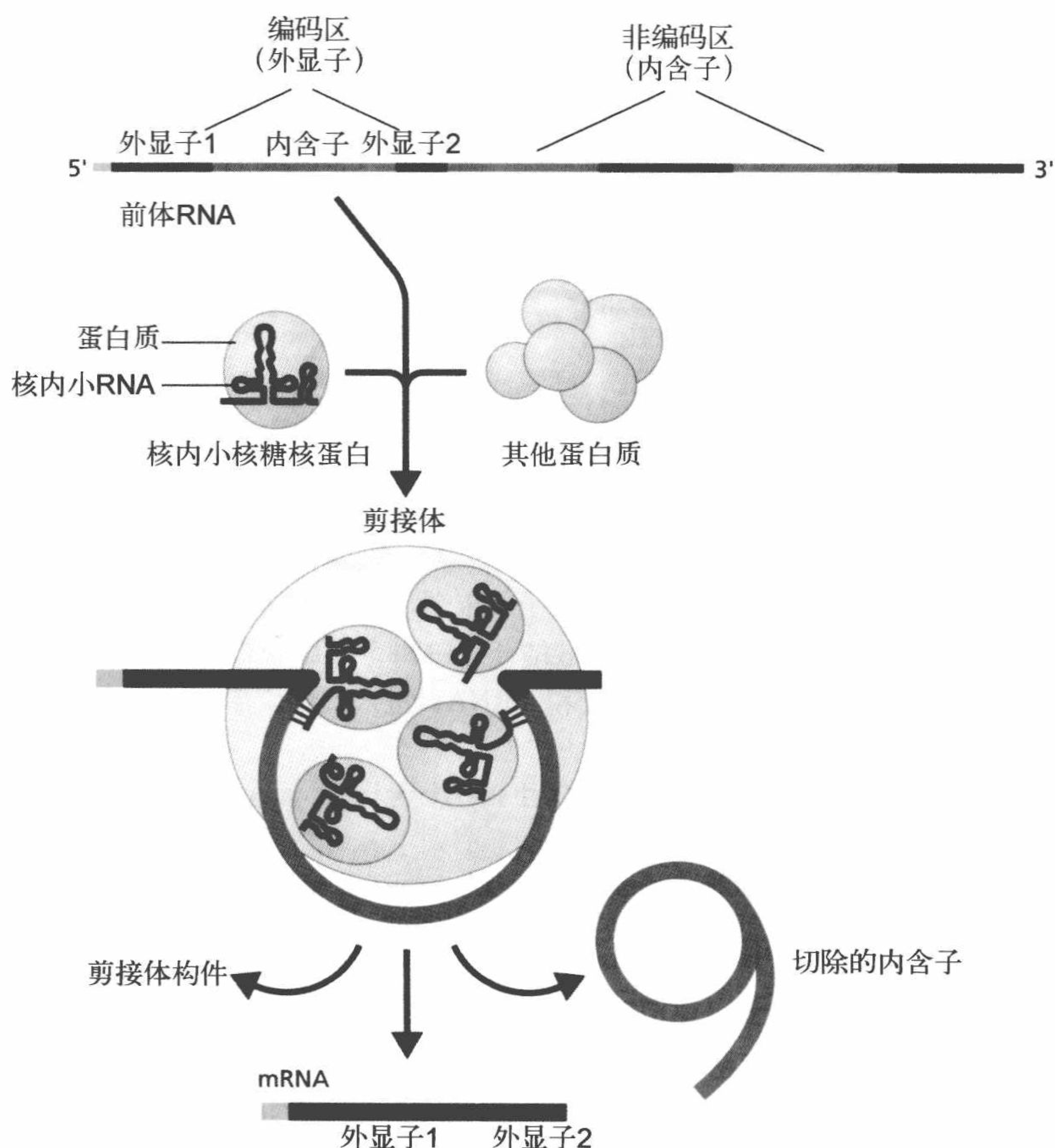


图 5.5 RNA 剪接。转录后的 RNA 和核内小核糖核蛋白及其他蛋白质结合在一起形成剪接体，剪接体切断内含子序列每一端，把它们从转录产物中除去。外显子被拼接在一起，形成信使 RNA（mRNA）。

mRNA 的合成发生在核内，而**翻译**（translation，DNA 编码合成蛋白质）发生在

细胞质内。因此，mRNA 必须被转运出核外。mRNA 想要运送到细胞质中，给细胞带来一个潜在问题，因为细胞核内存在很多 RNA 片段，比如，被切除的内含子在剪接完成后出现在核内，换句话说，核如何能够识别出 mRNA，然后把这个分子运出到核外呢？

细胞核核膜上含有叫做**核孔复合体**（nuclear pore complexes）的开口（图 5.6），这些孔隙允许具有特定结构的分子通过，核孔复合体中含有能够对 mRNA 进行特异识别的结合蛋白。例如，完成修饰并激活的 mRNA 分子中包含一个 poly-A **尾巴**（poly-A tail，由多个腺嘌呤组成的独特核苷酸序列）。在核内无所不在的**多聚腺苷酸结合蛋白**（poly-A-binding protein）与这些区域结合，组成 mRNA 的复合物。核孔复合体能够识别在核内的多聚腺苷酸结合蛋白，并与这一特异性区域结合，从而使 mRNA 穿过。一旦 mRNA 进入细胞质，结合蛋白会被去除和降解，而被切除的 RNA 内含子仍留在核内。

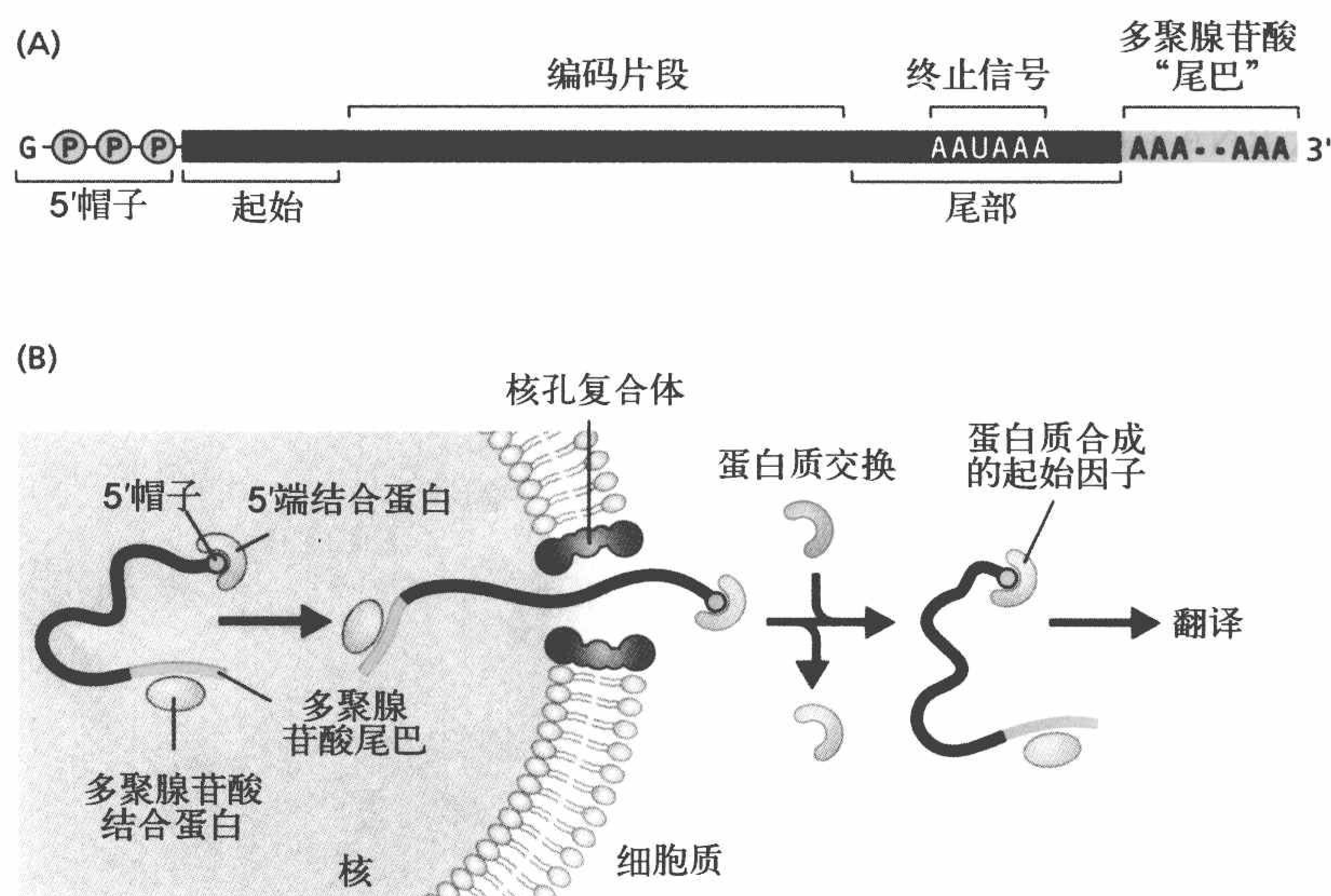


图 5.6 转录后 RNA 修饰。（A）酶修饰 mRNA 分子的末端，把一个修饰过的鸟苷酸“帽子”加到 5' 端，多聚腺甘酸“尾巴”加到 3' 端；（B）多聚腺甘酸结合蛋白和 5' 端结合蛋白与 mRNA 分子共同组成一个复合体，使核孔复合体能够区分出 RNA 片段和 mRNA，进入细胞质后，mRNA 中 5' 端结合蛋白被蛋白质合成起始因子替代。

翻译是 RNA 介导的蛋白质合成

mRNA 的核苷酸序列是用来进行蛋白质合成的密码。核苷酸每三个为一组（称为密码子）被读取，每个**密码子**（codon）对应一个特定的氨基酸，这种密码子和氨基酸之间的对应关系被称为**遗传密码**（genetic code）（表 5.1）。一个单一的氨基酸可能有不止一个密码子，例如，密码子 ACU、GCC、GCA 和 GCG 都能够编码丙氨酸。密码子 AUG 为甲硫氨酸的密码子，也是启动蛋白质编码的密码子，UAA、UAG 和 UGA 能够结束蛋白质的编码，它们是**终止密码子**（stop codon）。

mRNA（信使RNA）不直接和氨基酸结合，相反，两个专门的分子——**转运核**

糖核酸（transfer RNA，tRNA）和**氨酰基转移核糖核酸合成酶**（aminoacyl-tRNA synthetase）——负责把mRNA中的核苷酸的信息翻译成正确的氨基酸序列。tRNA是大约含有80个核苷酸的小分子，其中包含一个能够与mRNA密码子结合的特殊位点，在另一个位置上含有一个能与对应氨基酸特异结合的位点（图5.7）。氨酰tRNA合成酶是把tRNA和与它相对应的氨基酸共价连接起来的酶。带有氨基酸的tRNA叫做**负载tRNA**（charged tRNA）。

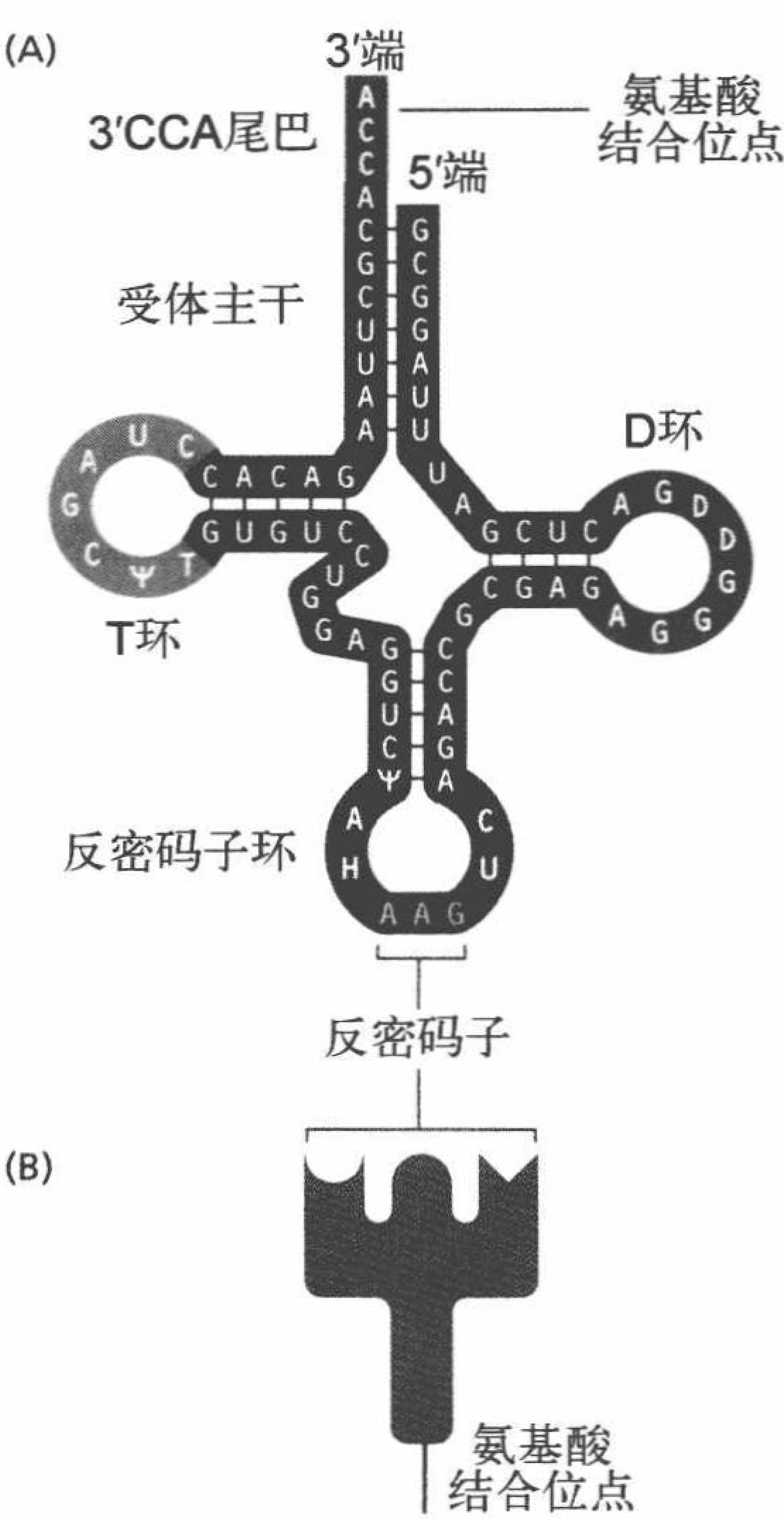


图 5.7 tRNA 的结构。(A) tRNA 由一个 RNA 单链构成，其中有几个区域存在碱基配对情况。在分子的一个末端上有一个单链环包含三个为一组的碱基，称为反密码子。在另一个末端存在一个单链，是氨基酸的结合位点，从而能够形成带有负载氨基酸的 tRNA。(B) tRNA 分子结构示意图。

表 5.1 遗传密码

氨基酸	缩写	密码子						
丙氨酸	Ala	A	GCU	GCC	GCA	GCG		
精氨酸	Arg	R	AGA	AGG	CGU	CGC	CGA	CGG
天冬酰胺	Asn	N	AAU	AAC				
天冬氨酸	Asp	D	GAU	GAC				
半胱氨酸	Cys	S	UGU	UGC				
谷氨酸	Glu	E	GAA	GAG				
谷氨酰胺	Gln	Q	CAA	CAG				
甘氨酸	Gly	G	GGA	GGC	GGG	GGU		
组氨酸	His	H	CAU	CAC				
异亮氨酸	Ile	I	AUU	AUC	AUA			
亮氨酸	Leu	L	UUA	UUG	CUU	CUC	CUA	CUG
赖氨酸	Lys	K	AAA	AAG				
甲硫氨酸	Met	M	AUG[1]					
苯丙氨酸	Phe	F	UUU	UUC				
脯氨酸	Pro	P	CCU	CCC	CCA	CCG		
丝氨酸	Ser	S	AGU	AGC	UCU	UCC	UCA	UCG
苏氨酸	Thr	T	ACU	ACA	ACC	ACG		

续表

氨基酸	缩写	密码子				
色氨酸	Trp	W	UGG			
酪氨酸	Tyr	Y	UAU	UAC		
缬氨酸	Val	V	GUU	GUC	GUA	GUG
终止子			UAA	UAG	UGA	

1 它也具有起始密码子的作用。

到目前，我们知道 mRNA 包含指导蛋白质合成的遗传密码，tRNA 和氨酰 tRNA 合成酶能够把氨基酸运送给 mRNA。氨基酸结合在一起形成蛋白质的实质过程是一个更加复杂的过程，它需要 50 ~ 80 种不同的蛋白质和一个能容纳各种酶及其他蛋白质等分子的物理位置。包含各种酶，并且能够容纳所有蛋白质，提供这一过程发生的空间的复合体被称为**核糖体**（ribosome）。每个细胞包含上百万个核糖体，以便很多不同的蛋白质或大量同一蛋白质被同时高速的合成（图 5.8）。

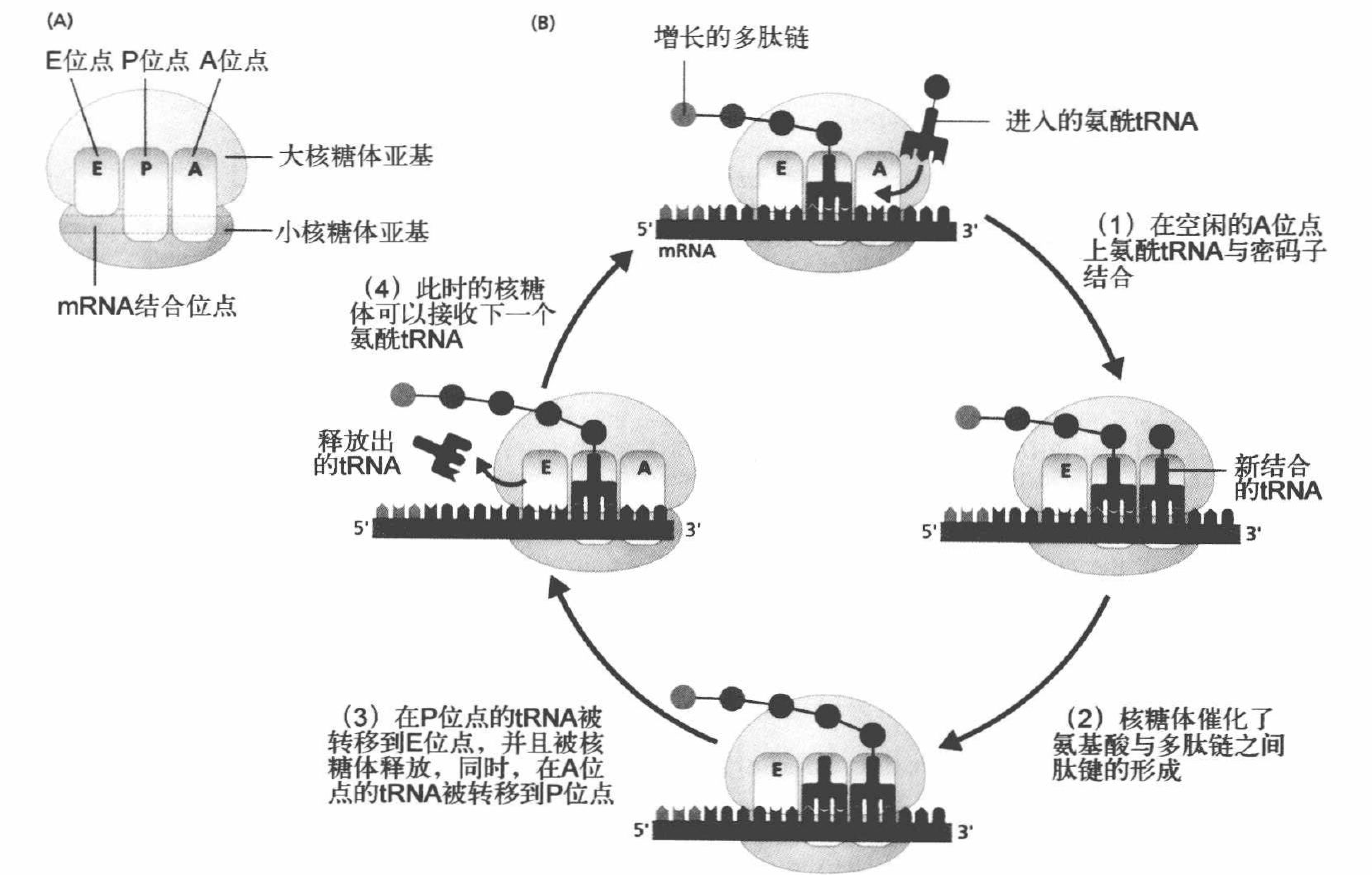


图 5.8 核糖体上蛋白合成。(A) 一个核糖体由大小两个亚基构成，核糖体有一个结合 mRNA 的位点和三个结合 tRNA 的位点（P、A 和 E 位点）(B) 翻译包括四个步骤。(1) 氨酰 tRNA 的反密码子和核糖体 A 位点的 mRNA 密码子结对。(2) 氨酰 tRNA 转运的氨基酸移动到正在合成的肽链上，这个过程利用高能键中包含的能量。(3) 大的亚基（右边的，如图）将 tRNA 从 D 和 A 位点移向 E 和 D 位点，从而使 A 位点空出，为下一个载有氨基酸的 tRNA 提供结合位点。在酶的作用下，在 E 位点的 tRNA 从核糖体中转移出去，小亚基沿着 mRNA 与大亚基相结合。(4) 核糖体准备好接收 A 位点的下一个氨酰 tRNA，这个过程又从第一步开始，这个周期持续到核糖体遇到 mRNA 中的终止密码子，此时完成的肽链被从核糖体中释放。

翻译后蛋白质能够被修饰或降解

当核糖体释放翻译完成的蛋白质后，在蛋白质的氨基酸中，非共价的相互作用造成蛋白质自身折叠，产生它的**三级结构**（tertiary structure），三级结构对于蛋白质的活性是至关重要的。在被激活之前，一些蛋白质在翻译过程后需要被修饰。翻译后的修饰有多种类型，但两个最常见的修饰是**磷酸化**（phosphorylation，磷酸基的添加）和**糖基化**（glycosylation，葡萄糖的添加）。通常情况下，蛋白质的翻译后修饰可以作为细胞内的信号转导方式，也就是说，它们通过调控与蛋白质结合的非氨基酸分子的存在或消失，来向其他蛋白质发送信号。正如我们将在本章后面学习的一种叫 DAF-16 的蛋白质，它的翻译后修饰状态对线虫寿命的延长具有重大作用。

在很大程度上，一个细胞通过调节其蛋白质结构和数量来维持正常的功能。真核细胞已经形成了复杂的机制来保证将不正确折叠或被损害的蛋白质移除，同时也能够保证某种蛋白质浓度保持在适宜的水平。这些机制涉及成千上万个参与多种生化反应的蛋白质。在这里我们简要讨论一下在大部分蛋白质降解过程中都存在的特性（图 5.9）。

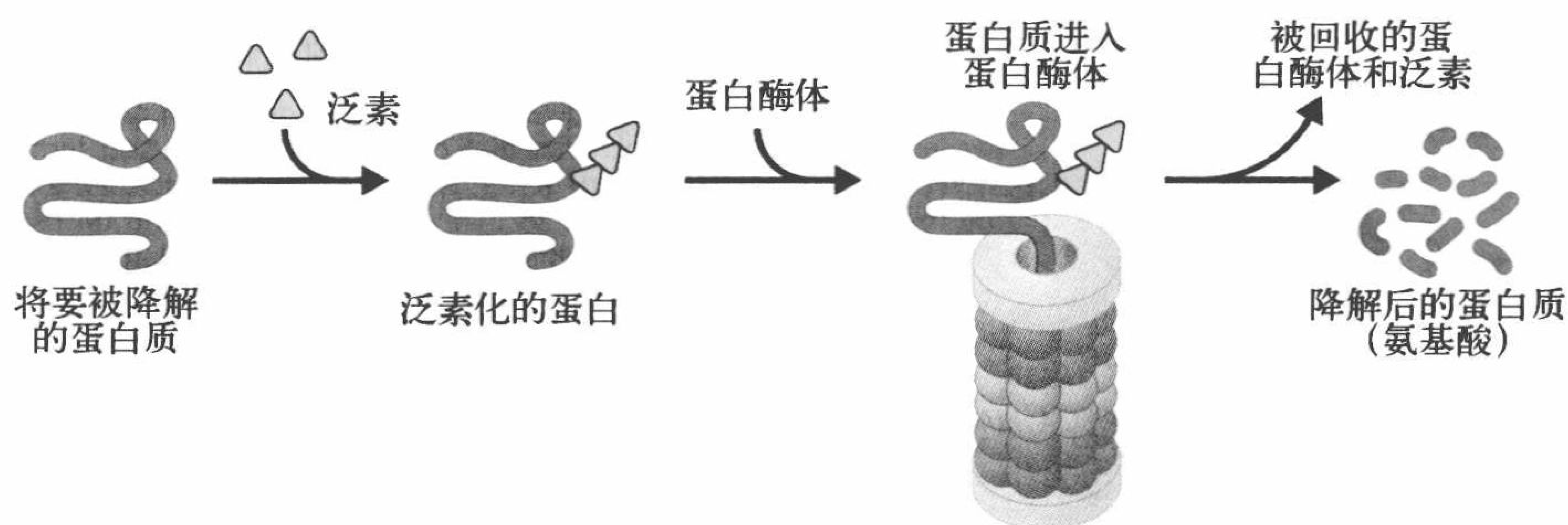


图 5.9　通过蛋白酶体降解蛋白。小的泛素蛋白结合到需要被降解的蛋白质上，蛋白酶体识别泛素化蛋白，破坏蛋白质多级结构，并将其放入中心腔中，蛋白酶体内的酶把蛋白质分解成短肽和氨基酸，氨基酸又被释放回细胞质。

为了维持一个蛋白质的活性结构，需要一组类似于“监护人”一样的调节蛋白来完成，被称为**伴侣蛋白**（chaperone）。伴侣蛋白发挥两大主要功能：一是帮助蛋白质进行正确折叠；二是如果一个蛋白质没有正确折叠，或受到损伤，它们利用其中一个叫**泛素**（ubiquitin）的蛋白质对其进行标记，进而降解。**蛋白酶体**（proteasome，由酶和其他蛋白质组成的复合体）能够识别被泛素标记的蛋白质。圆柱形的蛋白酶体中含有**蛋白酶**（protease），这种蛋白酶能够断开蛋白质氨基酸之间的肽键，将蛋白质分解释放出氨基酸，随后氨基酸被送回到细胞内的氨基酸库（在另一轮蛋白质合成中被使用）。我们将在第 9 章学习，涉及伴侣蛋白或泛素化的蛋白质降解通路中出现功能障碍，可能是导致老年痴呆症和帕金森病的潜在原因。

基因表达的调控

在正确的时间，适量地表达正确的基因对细胞的正常运行是至关重要的，基因表达中断会导致细胞内严重功能障碍，改变代谢状况，进而影响有机体的寿命。生物老年学在确定人类**基因组**（genome）24 000 个基因中哪些是影响寿命的基因时，会面临在不同类型的细胞内表达不同种类基因的问题。肝细胞和心肌细胞具有完全不同的功能，因此有完全不同的基因表达谱，尽管每个细胞包含完全相同的基因组 DNA 序列，使用相同的转录和翻译的工具，把 DNA 的遗传密码转录和翻译为蛋白质。不过，正如我们在上一章学到的，因为两种类型的细胞都是人体的，因此都会死亡。在不同的细胞内基因表达情况不同，正常体细胞都会死亡，这两个事实使很多生物老年学家坚信寿命不是取决于单个基因或者一组基因，而是取决于基因表达和控制基因表达的过程。这一节我们仔细研究控制基因表达的基本机制。基因表达过程发生在转录和翻译的各个步骤中，然而寿命的遗传控制研究是一个非常年轻的科学，只能阐明基因表达中少数的调控通路，这些研究主要集中在转录调控上。转录后调控（发生在 RNA 聚合酶与一个基因的启动子结合后）对衰老和寿命的影响，一直都没有被明确的描述。因此，我们从转录调控开始，简短概述一下转录后调控机制（这项研究刚开始，有待进一步发展），描述它们在调节寿命中的作用。

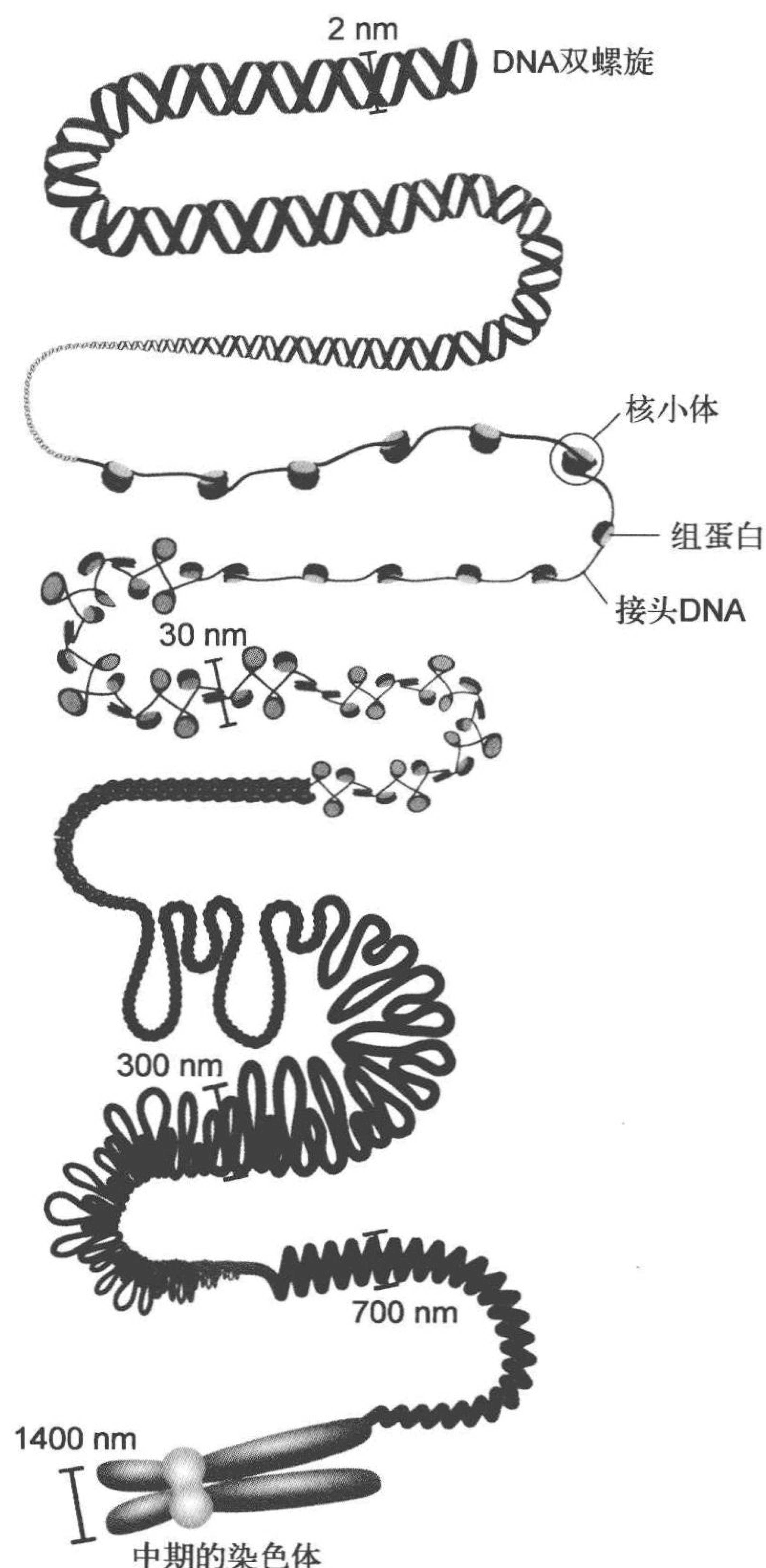


图 5.10 真核细胞染色体内 DNA 的包装。

核小体结构的改变可以调控基因的表达

在真核生物中，细胞已经进化到可以有效地处理巨大尺寸的 DNA，如果 DNA 以线性形式存在，会轻易地占据一个细胞的体积（图 5.10），因此 DNA 反复折叠并与**组蛋白**（histones）结合组成**染色体**（chromosomes）。展开的染色质像线上的珠子，每个珠子由被**组蛋白八聚体**（histone octomer）环绕的 DNA 组成，被包裹的 DNA 和组蛋白结合在一起构成**核小体**（nucleosome）。核小体之间短的 DNA 片段被称为接头 DNA。

染色质的结构相对于原核生物来讲体现出了真核细胞明显的进化优势，因为染色质组织保护基因免受意外的化学反应。然而，核小体也可能是基因转录的障碍，因为它们可能使与

基因转录密切相关的 TATA 区域（启动子区）无法暴露。为了进行转录，组蛋白必须被修饰以便把 DNA 暴露出来。该过程通过将**组蛋白乙酰化**［histone acetylation，把乙酰基（—$COCH_3$）连在组蛋白的某种氨基酸上］来完成。为了使组蛋白被乙酰化，它们通过改变形状来使 DNA 松弛，尤其在启动子区，最终转录因子能接近组蛋白被乙酰化的基因区域（图 5.11）。和组蛋白乙酰化相反的过程是去乙酰化，将在本章后面进行讨论。在与寿命相联系的基因调节控制中，这两种机制尤为重要。

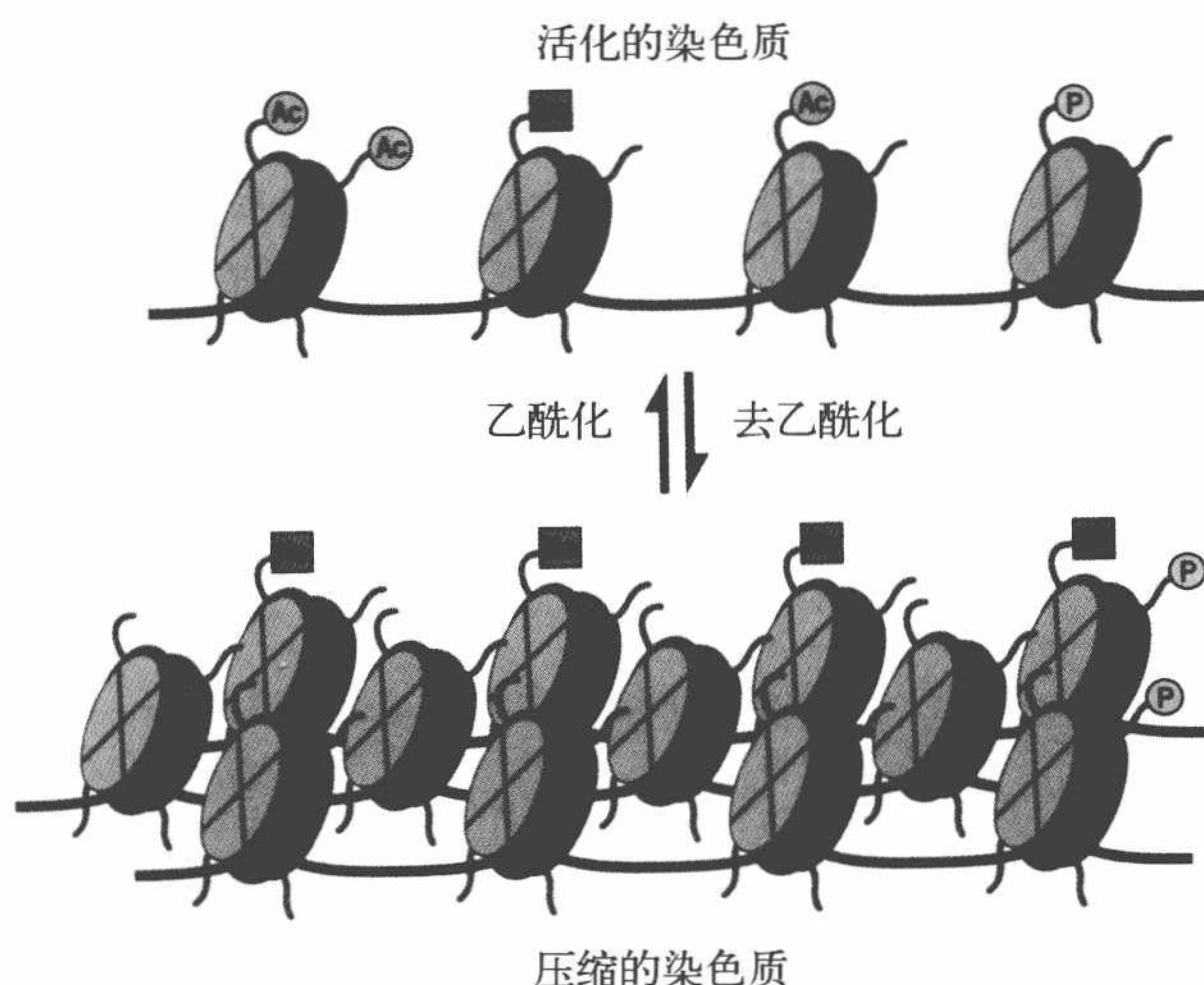


图 5.11　组蛋白被乙酰化和去乙酰化。在基因转录前，核小体紧紧收缩在一起。在组蛋白乙酰化过程中，乙酰基加到组蛋白尾部，改变 DNA 上的电荷，将核小体包裹打开，启动子区暴露出来，能够与启动基因转录的结合蛋白结合。在去乙酰化期间，乙酰基从组蛋白尾被除去，造成核小体互相靠近。

蛋白质与 DNA 的结合调控基因的表达

基因的表达能被打开或是关闭是通过基因调控蛋白和非编码基因具体片段的相互作用来完成的，也被称为**控制元件**（control element）（信息栏 5.1）。这是遗传学和细胞生物学较重要的发现之一。一个真核蛋白编码基因可能包含两个类型的控制元件：**增强子**（enhancer，能增加 RNA 转录）和**抑制子**（silencer，能减少 RNA 转录）。能够与增强子结合刺激基因转录的转录因子叫**活化剂**（activitor）。与抑制子结合抑制转录的转录因子叫做**抑制因子**（repressor）。活化剂和抑制因子都可能离启动子区成百上千个核苷酸那么远，转录调控主要产生于活化剂和抑制因子与增强子和抑制子的结合过程中，并能够间接影响与启动子区结合的蛋白活性。控制元件在确定某些物种的寿命上似乎有重大的作用，这在本章中会有所叙述。

信息栏 5.1　遗传开关的保护：从果蝇到人类

在沃森和克里克对基因结构进行描述后，生物学界最大的问题之一就是“一种动物体内包含完全相同 DNA 的两种细胞在功能上却全然不同”。例如，对于肝

细胞和肌细胞，存在很大的差异。在很多功能中，肝细胞通过使用一系列特殊的酶来分解血液中的有害化合物。肌细胞中也包含这些酶，但在这些细胞中解毒蛋白的低水平表达使这个通路几乎无法发挥任何功能。另一方面，在身体内主要的有收缩性的蛋白质（肌动蛋白和肌球蛋白）在肌细胞中的表达量比肝细胞中的表达量多几百万倍，在肝细胞中它们的功能仅仅局限地表现为把细胞结合在一起。

在1960年之前，人们认为，不同细胞中表达模式的差异源于分化过程中基因的丢失。这种说法和观察到的结果是一致的，虽然没有明确的证据表明基因丢失，但大多数后生动物的细胞在分化后失去了分裂能力。在19世纪60年代，弗朗字瓦•雅各布（Francois Jacob）和杰克•莫诺（Jacques Monod）的前沿性工作至少部分解决了关于基因表达调控的谜团。这些诺贝尔奖获得者（以及安德烈•尔沃夫）观察到，对于大肠杆菌，β-半乳糖苷酶（切断乳糖中葡萄糖和半乳糖的连接）只有在乳糖出现在培养基中时才会被表达。Jacob和Monod使用不同的大肠杆菌突变体进行观察，发现控制乳糖合成的蛋白质能够与DNA结合，当没有乳糖存在时，蛋白质就紧紧和DNA结合，阻止β-半乳糖苷酶的表达。相反，当有乳糖存在时，结合蛋白从DNA上脱落，β-半乳糖苷酶就会被表达，从而能够分解利用乳糖。而后，雅各布和莫诺发现了第一个调控基因表达的开关——乳糖抑制子，这个发现证明了细胞中基因表达情况的差异是源于基因表达调控过程，而不是基因本身的不同。自从雅各布和莫诺在细菌上有了初步结论后，在几乎所有物种中存在的基因表达调控开关都被检测出来。

更重要的是，随后的研究表明在基因调控开关的结合位点处的DNA序列是高度保守的。例如，在胎儿发育时期确定人体形状的基因（叫*Hox*基因）与来自果蝇同样功能的基因相差不超过一或两个碱基对，也就是说，负责保证我们的腿、手臂和手指生长在正确位置的基因与保证果蝇翅膀、腿和触角正确生长的基因不仅仅是相似的，而且几乎是完全相同的。在这个结论被提出之前，大多数科学家都认为不同物种之间的差异是因为含有不同的基因，也就是说，人类与果蝇有不同的基因。*Hox*基因的发现改变了这个观点，表明尽管果蝇和人类在大约5亿年前走上了不同的进化之路，但两个物种都保留了控制蛋白表达的相同的碱基序列。物种之间的差异并不是因为具有不同的基因，而是源于基因被表达的时间和数量的差异。从生化角度来看，苍蝇和人是相同的。的确，我们对蛋白质表达认识上的彻底改变使莫诺说了这么一句话（理应如此）“大肠杆菌身上的结论也同样适用于大象”。

在激素、激素代谢产物、氨基酸、各种营养和其他类型的分子的刺激下，激活蛋白被表达。当一个激活蛋白与增强子位点结合，使基因的启动子区弯曲，暴露出TATA框与转录因子结合（图5.12）。DNA弯曲使结合的激活蛋白更靠近启动子，在DNA链中的物理弯曲能够吸引RNA聚合酶Ⅱ及其他有助于转录的转录因子和蛋白质（超出100种蛋白质参与这一过程），其中有一种叫**调节子**（mediator）的蛋白质能促进增强子和启动子区的结合。RNA聚合酶Ⅱ、各种转录因子和调节子一起构成**转录起始复合体**（transcription initiation complex）。

在调节基因转录过程中，阻遏蛋白与激活蛋白同样重要。真核细胞用来抑制基因转录的机制中，有 4 种是常见的，阻碍蛋白可能具有以下几种效应：①对于增强子位点比激活蛋白有更高的亲和力；②通过与靠近增强子位点的阻碍位点结合，从而阻挡激活蛋白与增强子结合；③阻止转录起始复合体的形成；④阻止基因激活复合物的形成。这最后的机制是间接地通过组蛋白乙酰化 - 去乙酰化过程来完成的，前面三种机制如图 5.13 所示。在本章的后面，我们会继续探讨**基因沉默**（gene silencing，基因转录的抑制）在寿命遗传学中起到的重大作用。

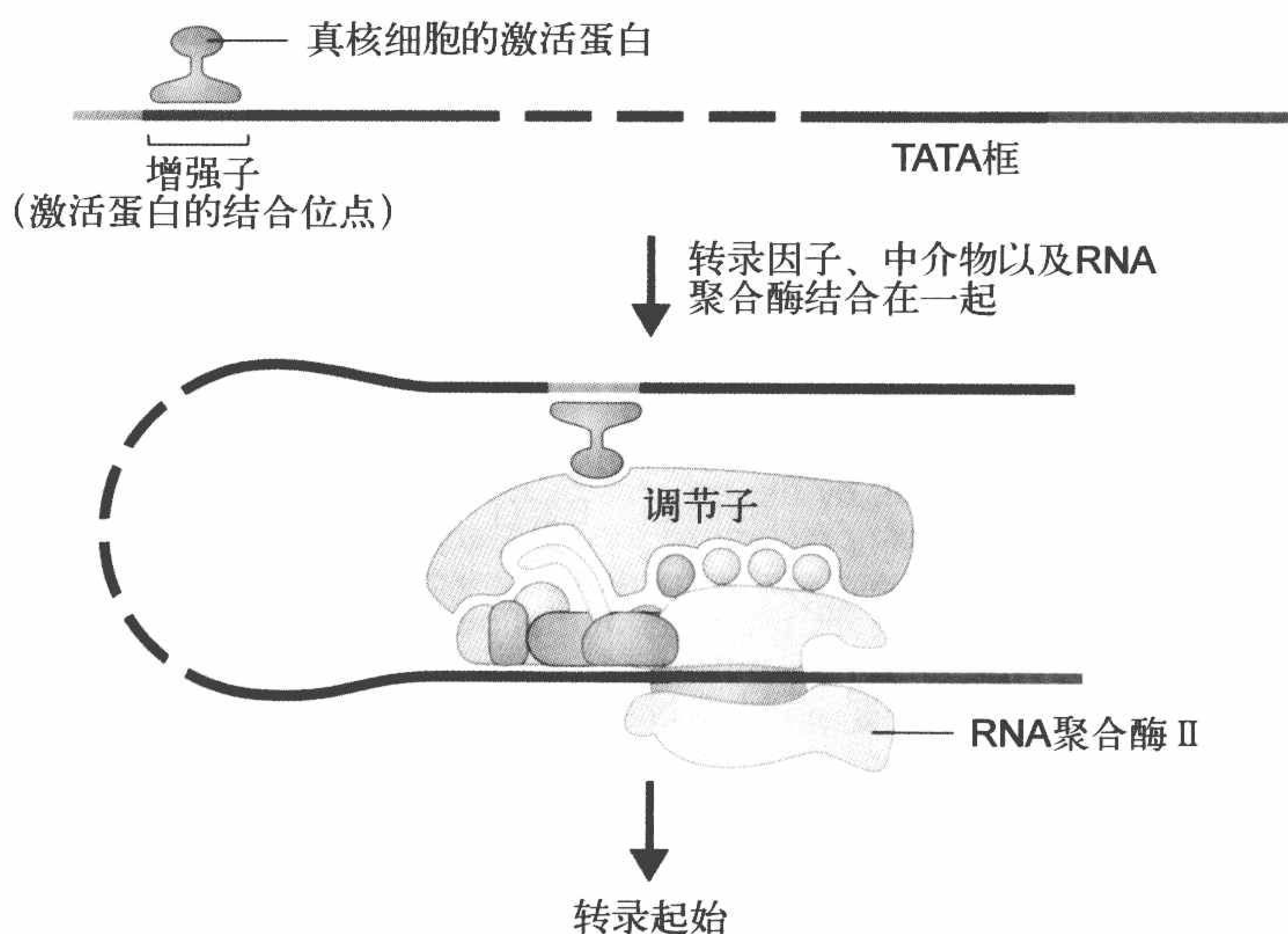


图 5.12　在基因转录过程中激活蛋白和增强子的作用。激活蛋白和基因的增强子序列结合，增强子位点离启动子区可能有成千上万个碱基的距离，基因通过弯曲成环使增强子和启动子区靠近。增强子位点一旦在启动子可接触范围内，中介蛋白辅助增强子与启动子区结合。启动子区、增强子位点和 RNA 聚合酶共同组成了转录起始复合物。

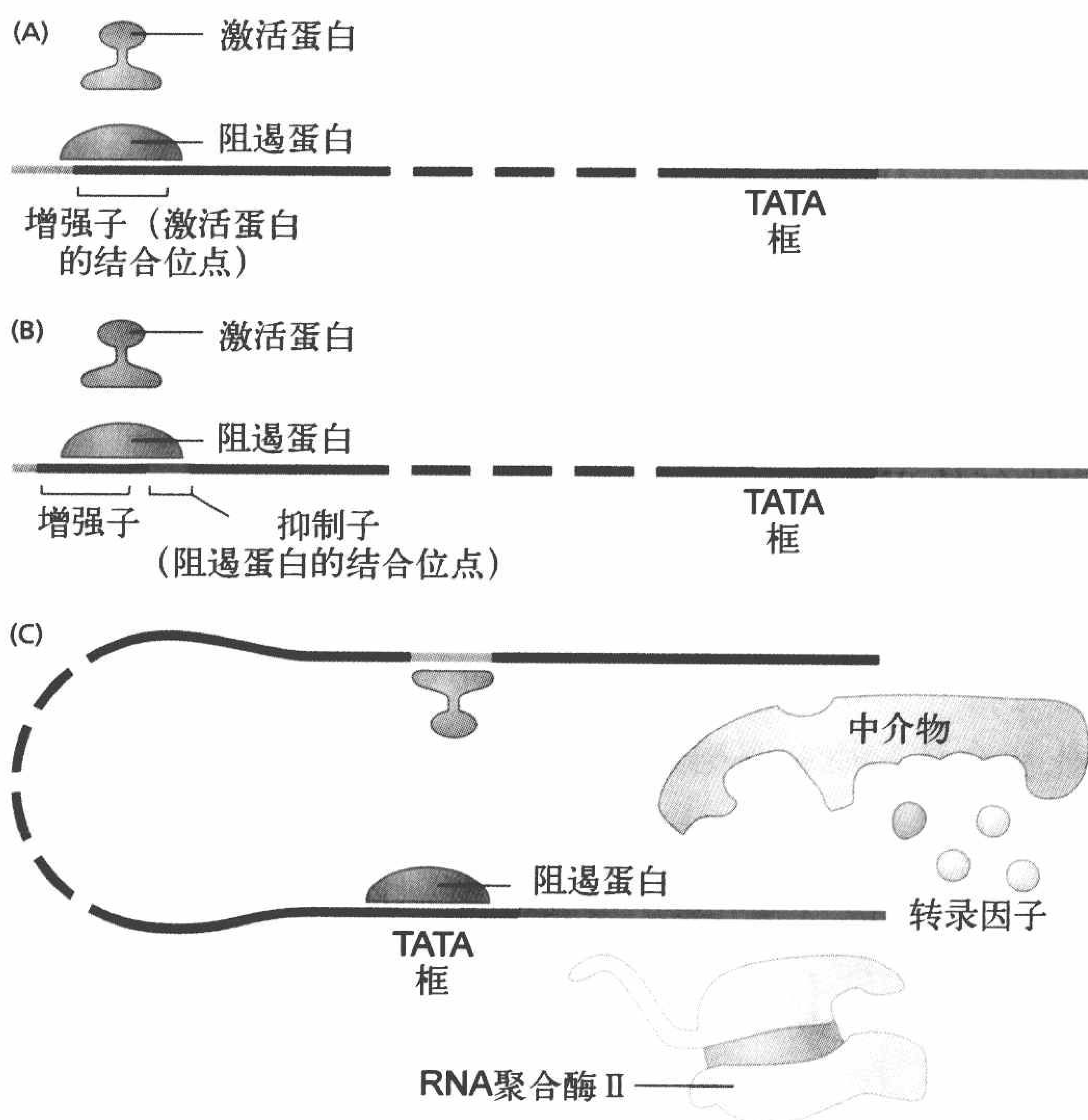


图 5.13　基因转录阻遏的一般机制。（A）阻遏蛋白和激活蛋白具有相同的结合位点，存在竞争，阻遏蛋白比激活蛋白对结合位点有更强的亲和力。（B）阻遏蛋白与增强子位点附近的一个区域结合，通过掩盖增强子位点阻止激活蛋白的结合。（C）阻遏蛋白阻止转录起始复合物的形成。

转录后的机制也能调控基因表达

大多数基因的调控发生在转录层面，在RNA聚合酶与基因启动子区结合前，重要的调控发生在转录之后，在这里我们简略地介绍两种重要的转录后调控方式（图5.14），分别是选择性**RNA剪接**（alternative RNA splicing）和**翻译启动**（translational initiation），它们证明了基因调控在预测衰老和寿命方面的重要作用。

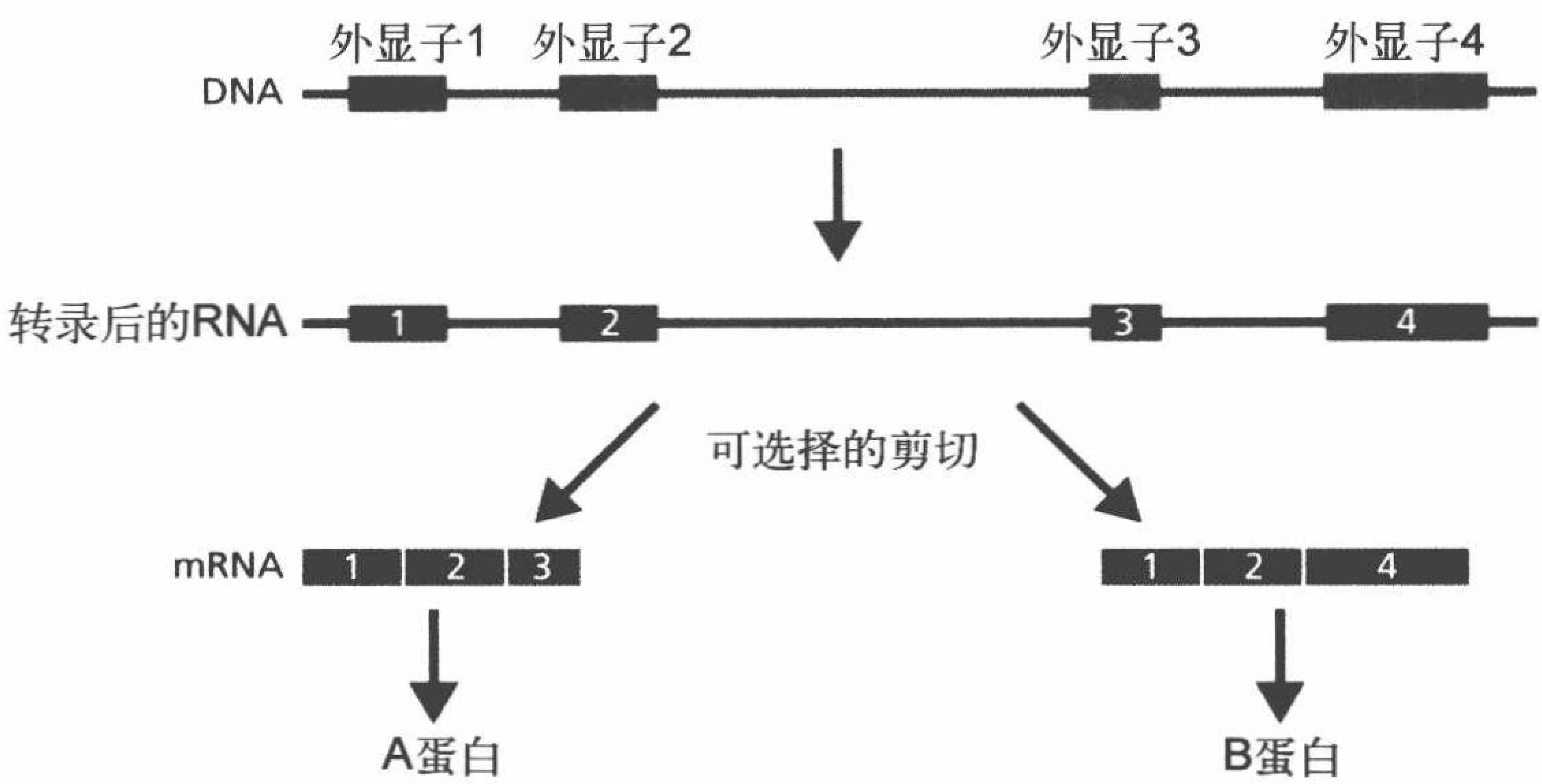


图5.14　经过可选择的剪切，来自同一基因的mRNA产物不同。

回想一下，在mRNA被翻译之前，内含子是通过RNA剪接过程从前体mRNA中被除掉的。进行剪接的小核核糖核酸（snRNA）通过对“**共有序列**”区域（consensus sequences）的识别，来判断一段内含子始端和末端。然而，这些共有序列有很大的可塑性，导致snRNA会在稍有不同的位置开始剪接内含子，这就会发生可替代的RNA剪接过程，导致了mRNA中核苷酸序列的变化，进而导致产生功能稍有不同的蛋白质。也就是说，可选择的RNA剪接过程使来源于同一个基因转录翻译产生的蛋白质会有所不同，这就增加了基因组的编码潜力。

可替代的RNA剪接过程的调节是通过调节性蛋白与前体的RNA结合发生的，随细胞类型或发展阶段的不同而变化。例如，果蝇基因*dsx*编码一种类型的核蛋白，对第二性征的维持很重要。如果RNA剪接导致6个外显子被翻译，那么雄性特征被表达。相反，如果RNA剪接导致mRNA中4个外显子被翻译，那么雌性特征被表达，因此一个基因可以产生表现两种不同特征的蛋白质。

细胞也能通过控制翻译的起始来调控合成蛋白质的量。在RNA离开细胞核前，RNA聚合酶在5'端带有一个甲基化的鸟苷酸，就好像带了一顶帽子一样（图5.6）。这种像戴了一顶帽子一样的修饰也是将mRNA与在核中其他的RNA片段区分开的方式，以至于只有mRNA才能穿过核孔复合体。甲基鸟苷帽也可以用于确定翻译的抑制位点，“甲基化帽子”通常是靠近第一个AUG密码子。被表达的阻遏蛋白能够识别甲基鸟苷帽，在AUG之前与mRNA结合。通过与阻碍蛋白的结合，阻止核糖体将碱基序列翻译成氨基酸序列。当受到外界条件的刺激，阻碍蛋白被降解，翻译开始。

在生物老年学研究中分析基因的表达

生物学重要的进步之一发生在 20 世纪 70 年代，当时科学家们能从一个染色体中去除 DNA 的一个片段并确定它们的序列。这种技术帮助科学家操纵基因序列或开发全新基因，进而能够研究这些处理方式对细胞和有机体功能的影响。这些技术，统称为**重组 DNA 技术**（recombinant DNA technology），这种技术会改变生物学所有的研究方向。生命科学从生态学发展到分子遗传学，科学家现在已经能识别特定的基因，因此，对生命产生的原因及产生的方式有了更完整的理解和认识。

重组 DNA 技术也在商业生物技术产业中催生繁荣，这项技术原本只属于接受过最高级训练的科学家领域，而现在被自动化和商业化，这样使非专业人士可以把复杂的基因分析技术用于具体的研究中去。生物老年学家开始运用这些技术确认可能影响衰老和寿命的基因。

在第 1 章中，我们学习了生物老年学家如何使用简单的有机体，如酵母、线虫、果蝇来研究衰老遗传学，这些有机体给老年病学家提供了几种优势：①它们的基因组是已知的，也就是说，所有基因序列和位置是明确的；②使用这些有机体进行遗传研究的漫长历史已导致目前具有各种基因型和表型的突变体；③这些有机体的寿命短，在一个月内（酵母）或一年内（虫子和果蝇）可以进行几次寿命研究。我们也发现在简单的真核细胞或者更复杂的生物体中，被确认与衰老和寿命相关的任何基因都有**直系同源基因**（gene orthologs，有相似功能的基因）。一旦发现在简单真核有机体内一个基因影响寿命，就可以在更复杂的有机体中找到其同源基因，比如在小鼠体内影响衰老和寿命的基因可能与人类的相关基因具有类似性。

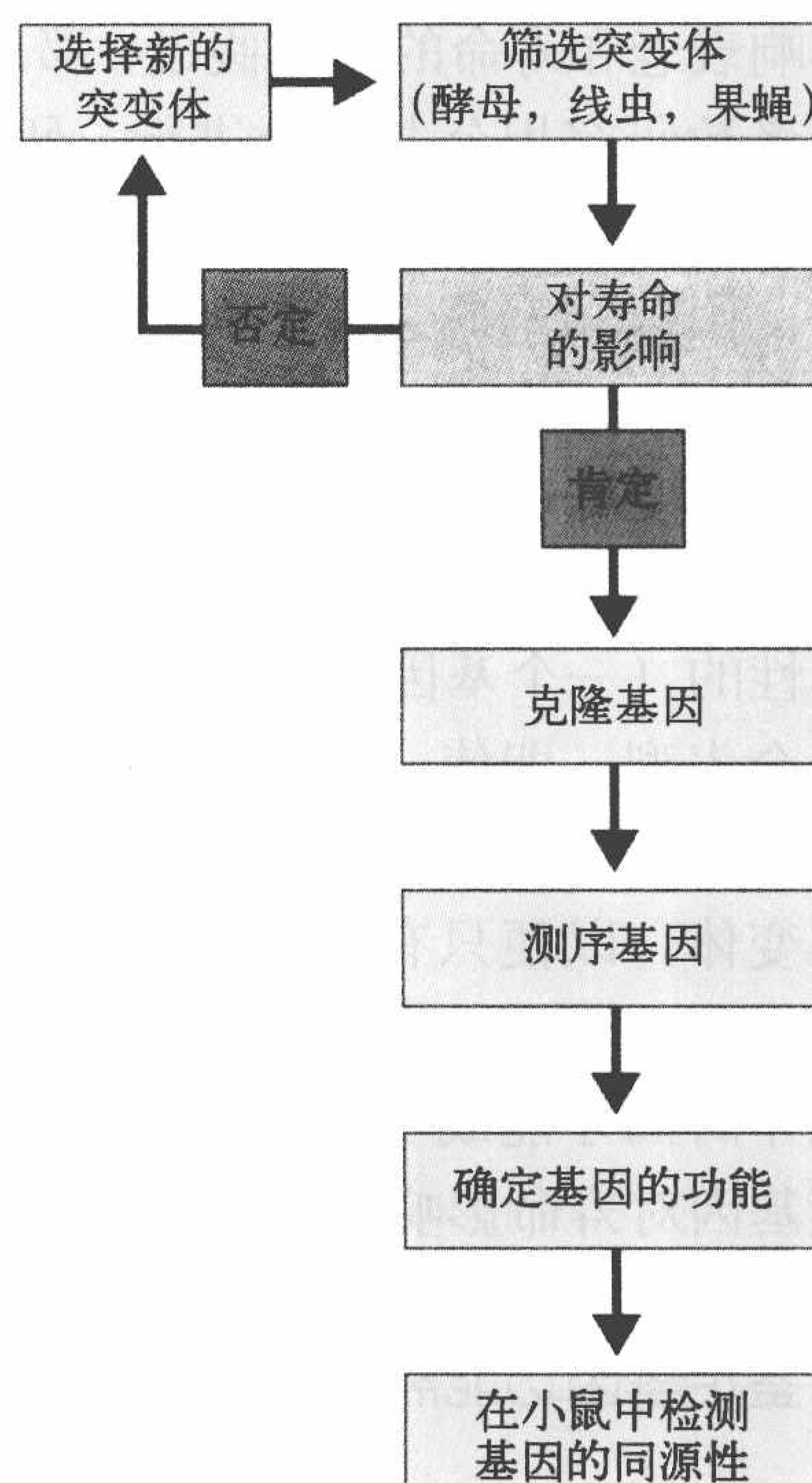


图 5.15　确认寿命相关基因的一般方案。研究人员查询电脑数据库或研究文献选择有可能影响寿命的基因型或表型突变株。一旦突变株被选择，下一步就是克隆这个基因，克隆是为了有足够用于基因测序的基因材料，制出几个完全相同的复制品的过程。一旦基因被测序，它的功能就能被确定，此过程的最后一步是鉴定小鼠基因组中这个基因的同源基因，并评估它是否对寿命有相似的影响。

通过对这三种典型有机体进行大量遗传实验，生物老年学家确定了一些似乎能够调节衰老和寿命的基因。这些发现的具体细节在下面几节中将会介绍。首先我们来探索在进行寿命相关基因的研究中常使用的技术和方法。

确认一个能够调节衰老和寿命基因的一般过程需要以下几个步骤（图 5.15），这一过

程的复杂性导致没有任何一个单独的研究者或实验室可能进行所有的研究步骤，基因发现的过程表明全世界研究者群体需要依赖彼此的科研技术和能力，才能完成研究过程中的关键步骤。尽管在这里简要描述的技术和方法仿佛是一个连续的过程，但我们仍要谨记，对于大部分的情况，每一个步骤都需要单独的实验室用多年的时间来完成。

生物老年学中的遗传分析始于突变体的筛选

到目前为止，使用酿酒酵母、线虫、果蝇进行衰老研究中的基因分析，它们最大的优势就是整个基因组已经被测出。基因的测序并不能提供关于那个基因的功能信息，为了得到这个信息，基因学家通过创造出在这些基因中发生突变的有机体来进行研究，在这些有机体内，单个基因的改变会导致表型的改变。我们比较突变株的表现型和**野生型**（wild type，有机体处于正常的自然状态，不同于突变型）的差异，给科学家们提供了关于该基因功能的第一个信息。如果一个生物老年学家提出了一个关于基因如何影响衰老和寿命的特定假设，那么他可能会挑选出与他的假设保持一致的突变株（由于大多数研究用公共资金进行，研究者有义务使他们的突变株为其他科学家所利用）。一般来说，生物老年学家会选择影响生长或者生殖的突变株。回忆一下，在第 3 章中，生长、繁殖和寿命之间具有密切的关系，既然许多基因影响生长、繁殖，生物老年学家就必须选择几种不同的突变体，然后比较它们的寿命特点，确定哪个最适合他的需要。

对突变株进行比较，也叫**基因筛查**（genetic screening），这个过程似乎比较容易和直接。然而，这些基因分析的起始步骤是最关键的，也是最困难的。大多数基因是多向性的（一个基因产生不止一个表型），突变株常常显示出和一个基因的突变相关联的几个表型。即使一个突变株表现出长寿的特征，但也有可能含有另一个扰乱长寿表型的特征，造成结果上有比较大的差异性。因此，遗传生物老年学家们必须精选众多的突变体，以便只有长寿的表型存在。精选基因组是为了找到在基因突变条件下，只有一个基因型或表型发生变异的模型。有很多重复的试验以失败告终，研究者可能花费几年时间才能成功发现一个可以提供合适的、可依赖的实验系统的突变体模型，来验证基因对寿命影响的一个假设。

鉴定基因功能需要进行 DNA 克隆

即使科学家开发了一个带有长寿表型的、可靠的突变株后，基因的功能和调控，以及它编码的蛋白质的结构仍是未知的。为确定一个基因的功能，它必须被克隆，就是必须进行相同基因的复制。通过克隆，一个基因研究者生产足够多的 DNA 材料来确定基因的碱基序列。知道了碱基序列，研究者才能确定它编码的蛋白质的氨基酸序列和蛋白质可能的功能。

克隆过程曾是非常繁琐的工作，它需要 n 种不同的程序，可能需要几天的时间，如今，这些程序已自动化，合并为一个过程，称为**聚合酶链反应**（polymerase chain reaction，PCR），只需要几小时就能完成（图 5.16）。这个过程是从 DNA 或 mRNA

与组织或细胞的分离开始的，如果科学家需要克隆基因的整个基因组序列，就要用 DNA 作为模板，因为基因组 DNA 包括外显子（编码 mRNA 的序列）和内含子。如果目的是确定一个蛋白质的氨基酸序列，只需基因的外显子序列，模板就可以选用 mRNA（回忆一下 mRNA 只是外显子的互补产物）。这里我们阐述的是将 RNA 用作原始模板的过程。

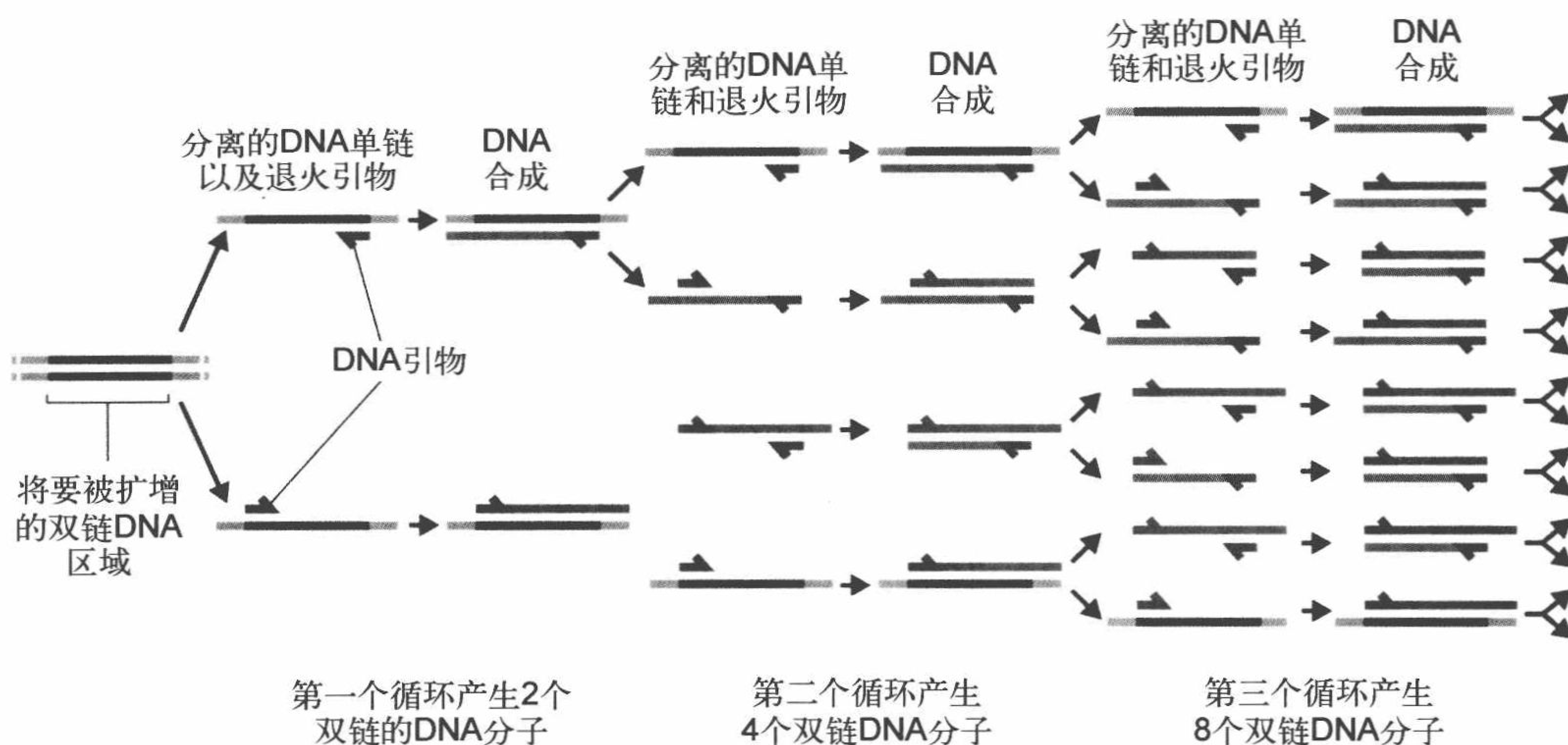


图 5.16　用 PCR 克隆一个基因。在对即将克隆的基因进行鉴定之后，DNA 在加热条件下双链打开，被称为引物的短的互补序列结合在目标序列的 3' 端。从基因的起点开始，引物引导基因转录的进行。目标 DNA、DNA 聚合酶、脱氧核糖核苷酸被混合在一起，基因被复制产生两个子 DNA 分子，多次重复该步骤，用新合成片段作为模板，快速增加复制产物的数量。

在进行 PCR（聚合酶链式反应）之前，研究者必须设计出一系列寡核苷酸片段，寡核苷酸片段与被分离出来基因的 3' 端互补，由于被用来产生突变体的基因序列是已知的，所以基因的 3' 端序列是已知的。在现实的实验中，研究人员设计出寡核苷酸片段，把设计送给公司来合成，当寡核苷酸片段或者说是“引物”被加入含有 mRNA 的溶液中后，它们的引导酶，也叫做**逆转录酶**（reverse transcriptase，能够将 RNA 转换成 DNA）开始复制需要扩增的基因，产生 DNA 所必需的寡核苷酸也被加入到溶液中，逆转录酶使用 RNA 为模板，制造出新的互补 DNA 链。DNA 链只包含分离出来基因的外显子。

在该过程中，mRNA 和新的 cDNA 通过氢键以双链形式结合一起，它们必须被分离以便只有 cDNA 被扩增。为打开氢键，PCR 仪器需加热溶液到大约 90℃。DNA 聚合酶和两种引物（与 DNA 的 3' 端互补的）被加入，与第一个 cDNA 互补的 cDNA 链被制造出来，PCR 仪器慢慢冷却溶液，两种互补的 cDNA 链形成一个双螺旋。有了脱氧核苷酸和 DNA 聚合酶的存在，扩增过程只是一个加热和冷却溶液这么简单的事情，每个周期都会使相同基因的数量加倍。要花费大约 30 个周期才能生产出足够的、用于基因测序的原料。

可以由基因序列确定该基因的部分功能

像聚合酶链反应（PCR）一样，基因测序已经实现自动化。新合成的基因被加入到溶液中，在 cDNA 特定的碱基位置上切成片段，因为有数以亿计的基因拷贝生成，这些 cDNA 片段可以是在基因上每个碱基位点切断产生的。测序仪能够自动混合试剂，把荧光染料加入到 cDNA 末端碱基上，每个碱基被标出不同颜色，使用**凝胶电泳技术**（gel electrophoresis）使这些片段分离（图 5.17），这些过程都是可以自动化的。有了荧光染料的存在，测序仪内的探测器能够检测出每一个片段在凝胶上对应的位置，进而区分出不同的片段，在计算机的帮助下，测序仪可以确定基因的序列。

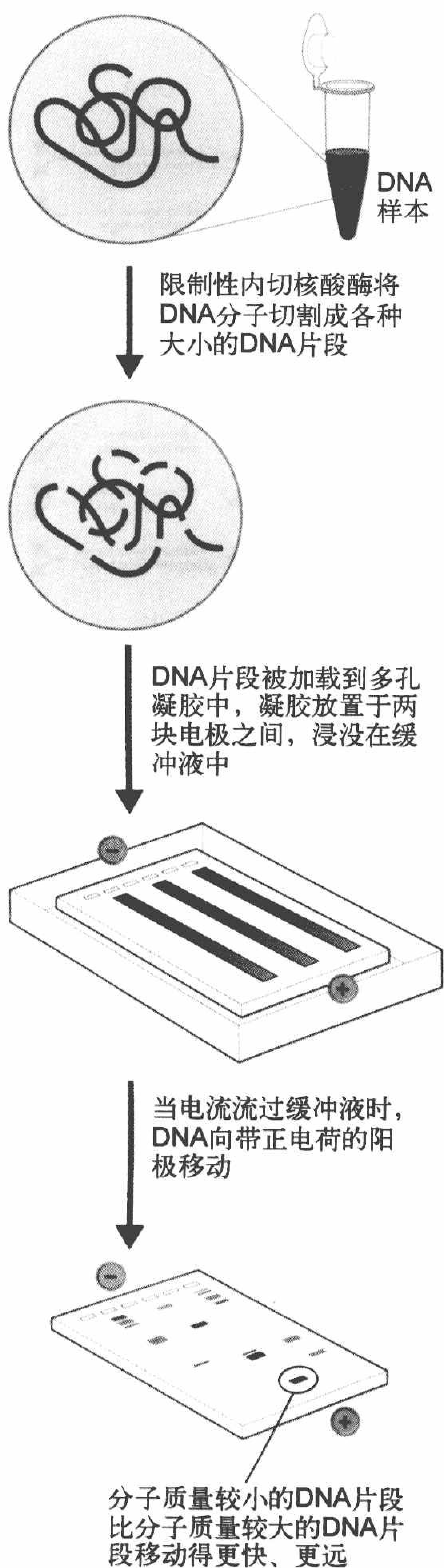


图 5.17 凝胶电泳分离。凝胶电泳分离法是基于它们的大小和电荷不同来分离 DNA 分子的。

这一过程最后一步涉及把遗传密码运用到基因序列中，来确定它编码蛋白质的氨基酸序列和它可能的功能。然而，原基因序列并没有告诉我们给特定氨基酸编码的碱基的第一套密码子在哪里开始，这个时候，研究者只能基于先前遗传学工作的基础，做出关于基因功能的预测。国家卫生研究所拥有大型的、基因功能明确的计算机数据库（一旦基因的功能被确定，研究人员就把它们的基因序列提交到这个数据库），计算机软件也已被开发，这使得研究人员只要把它们的序列与已知的基因序列相比较，就能够获知目标基因的大概功能。研究者将这个信息应用到他们的研究中，使用重组技术，能更精确地确定基因的某些特征，包括起始密码子和终止密码子。

原位杂交能够揭示基因功能

确定一个基因的功能常常从评估基因被表达的位置和时间开始。为了完成这个工作，一项被称为**原位杂交**（*in situ* hybridization）的技术被运用。既然基因序列是已知的，基因的片段可以用可觉察的、可测量的化合物标记出来，如放射性同位素或荧光染料，那么就可以将这些标记物注入细胞、组织或整个机体。当这些标记的核酸探针遇到一个互补的 mRNA 序列，那么它们和那个序列结合，创造出杂交分子，然后使用合适的探测仪器，杂交分子就能被检测和分离出来。

原位杂交不仅仅是一种能被用于评估一个基因表

达模式的技术，比如说，我们还可以使用计算机数据库来确定从线虫中提取的一个基因最有可能的功能。在某种环境温度条件下，我们发现基因的序列与产生目标 mRNA 的基因相比有很高的同源性。由于我们的基因是独一无二的，因此并不清楚在什么温度条件下，这种基因的表达水平最高。我们通过将带有标记的 DNA 探针给线虫注射，然后把动物暴露在不同温度下，当达到该基因表达的最适温度时，会最大限度地发生原位杂交，从而使我们能够得到这种基因所对应的最适温度。另外，这个实验能够得出哪个细胞或组织对这个基因有最大限度的表达。正如我们将在本章看到的，和这个实验在设计上相似的另一个实验被用来确定线虫中哪些细胞表达与长寿相关的蛋白质。

转基因生物有助于评估一个基因对人类长寿的影响

一个遗传生物老年学家用简单的有机体开始基因分析的原因之一是它们比更复杂的有机体有更短的寿命。这意味着我们能在相对短的时间内筛选长寿基因，一旦那个基因被克隆和测序，那么它们在简单有机体中的功能就可以被确定，进而可以开发出与人类生理机制更接近的复杂动物突变体。一般来说，小鼠一直是用于衰老和寿命相关基因分析的动物。

评价一个基因对衰老和寿命影响的一种常见方法就是开发小鼠的突变株，使这些小鼠体内的这种基因增多或者完全消失。把这些突变株和野生型小鼠比较，确认该基因是否改变衰老和寿命。在确定完哪些小鼠的基因被改变后，还有必要弄清楚是基因的过度表达还是基因沉默造成了寿命增加。这些是在比较简单的有机体上进行的操作。如果基因沉默促进了小鼠寿命延长，那么就将该基因的同源基因从小鼠的基因组中去除，这种突变叫做**基因敲除**（gene knockout）；如果表达这种基因可以促进寿命增加，那么就通过使这种基因过度表达来增大与野生型小鼠的差距，这种突变体叫**转基因生物**（transgenic organism）。图 5.18 说明的是转基因和基因敲除如何在小鼠中应用。一旦可以获得小鼠这些基因中的一个，那么将其扩增然后插入小鼠的胚胎中，可以整合到小鼠的基因组中。

DNA 微阵列技术用于评估不同年龄的基因表达谱

我们对这一点的讨论主要集中在用来确认单一细胞功能的重组 DNA 技术，然而，在现实世界里，在对单一的刺激或细胞活动作出反应时，一个细胞可能表达上百甚至上千个基因。直到 20 世纪 90 年代中期，仍然不能够确定在单一刺激下基因的表达模式，而杂交技术的发明促进了**基因微阵列**（DNA microarray）工具的开发，它使研究者在同一时间点上能确定一个细胞的基因表达模式。

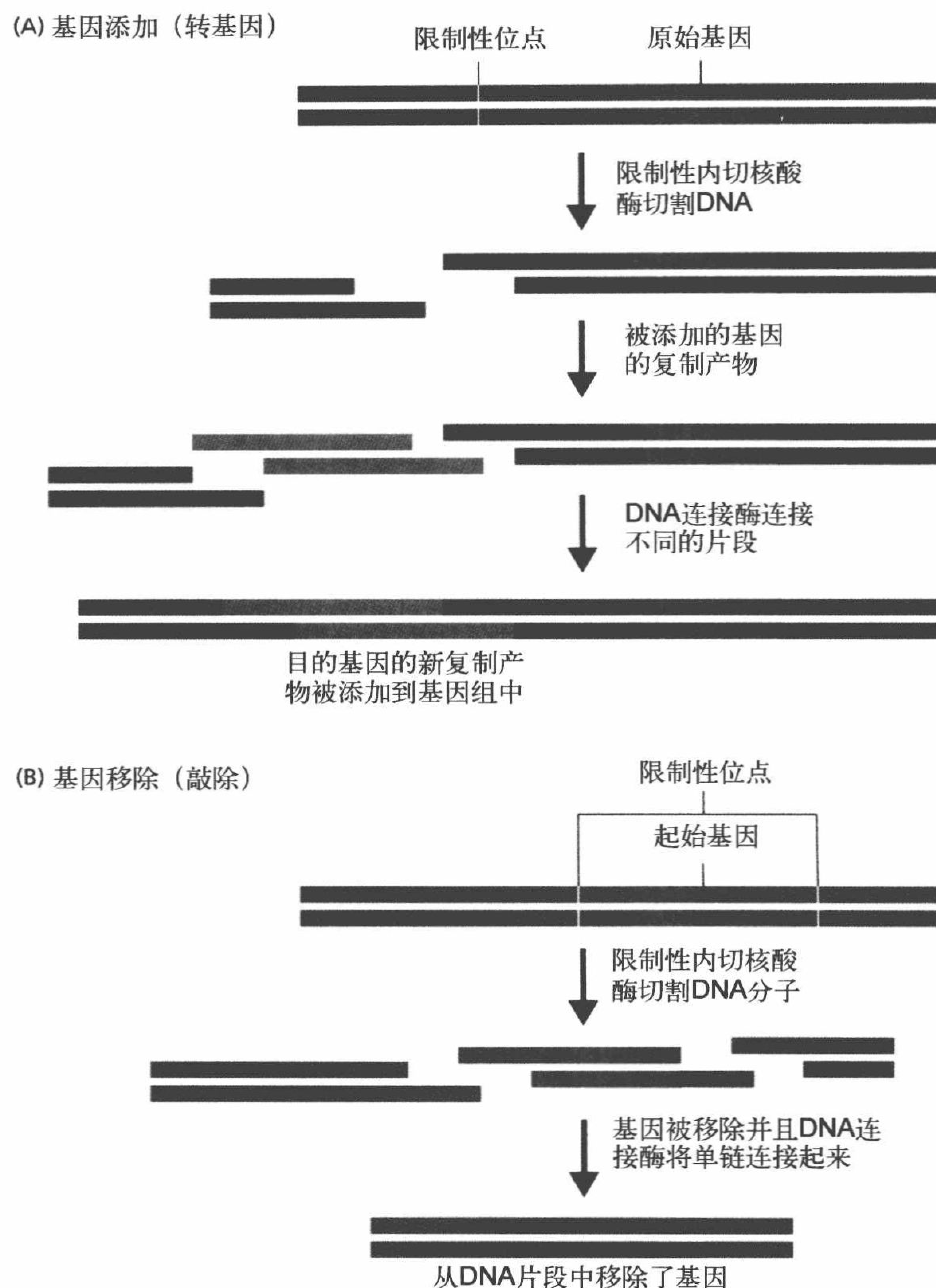


图 5.18 在小鼠中进行转基因或敲除基因。（A）基因添加。当克隆出基因的同源序列之后，将带有目标序列的 DNA 片段暴露给限制性内切核酸酶，限制性内切核酸酶在特异的位点进行切割，被克隆的基因被加入到含有 DNA 连接酶的混合液中，这种酶能够在特定的位点上将基因连接起来。最后的产物是一个 DNA 片段，它同时含有一个基因的两个复制产物。（B）基因的敲除。限制性内切核酸酶和 DNA 连接酶被用于除去确定的基因，得到无目的基因的小鼠基因组（如长寿基因）。

DNA 微阵列是大约一张邮票大小的一块块玻璃。它们上面含有已知或未知功能的特殊基因的 DNA 序列，机器能够准确的在玻璃板上放置 DNA 序列，因此它们的位置是已知的。然后 mRNA 从细胞中被提取出来转变成 cDNA，同时用荧光探针做标记。微阵列和 cDNA 探针混合在一起，从而发生杂交。通过清洗可以去除没有发生结合的探针，经过杂交的分子能够通过显微镜，根据它们不同的荧光来鉴别出不同的杂交分子。图 5.19 显示了这个过程，这是从两个不同年龄的小鼠肌肉细胞中分离出的 mRNA 分子。

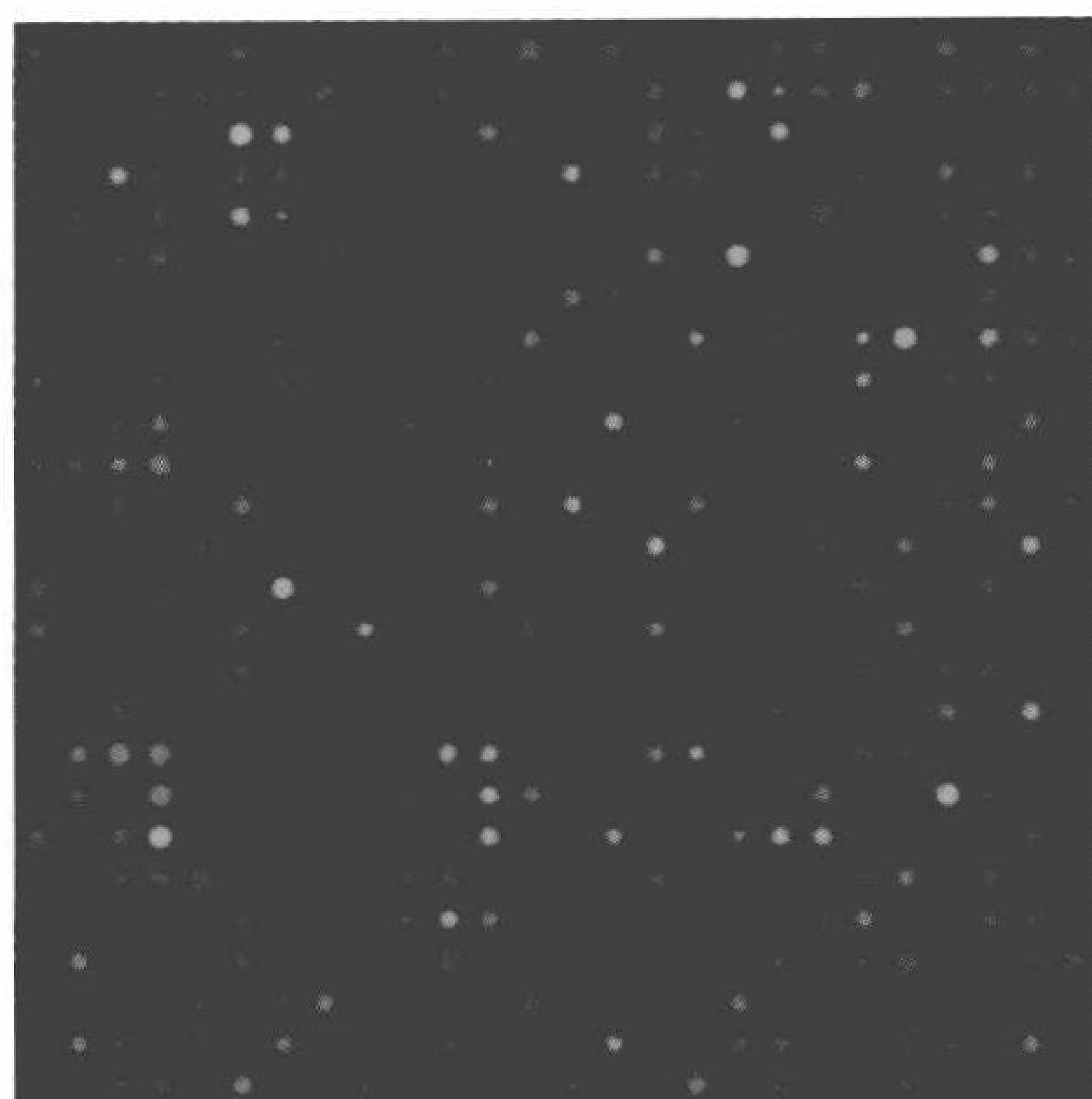


图 5.19　DNA 微阵列揭示基因表达模式。DNA 微阵列常常被用于评估在不同刺激下或不同环境条件下两个样品中的基因表达模式。在这个例子中，mRNA 是从两个不同年龄的小鼠肌肉细胞中分离出来的。在将 mRNA 转化成 cDNA 后，DNA 片段被用红色（年轻的小鼠）或绿色（老年鼠）荧光染料作标记，混合在一起。在溶液中，微阵列上的 cDNA 片段能够发生杂交。当没有被标记上的片段被冲洗掉后，自动化的探测仪能够扫描到荧光。绿点表示在老年鼠体内高表达的基因，红点表示在年轻小鼠体内高表达的基因，黄点表示在二者体内都有表达的基因，褐色点表示在二者体内都不表达的基因。

图 5.19 展示的是与这个假设的例子相似的实验。实验结果是混杂的，3 ～ 6 个月的小鼠和 26 ～ 30 个月的小鼠之间基因表达有轻微差异，而且还与 mRNA 来源的器官有关。幼鼠和老年鼠之间，通过微阵列基因分析发现没有任何一个器官中的差异性达到 3 %，大多数器官显示出只有 1.0% ～ 1.5% 的差异。我们认为这些差异是微不足道的。另外，老年鼠的基因表达模式在不同器官中是不一致的，也就是说，随着年龄的增加，心脏中基因的表达情况和大脑中的基因表达情况是不同的，与肌肉细胞的基因表达也是不同的。这些结果再次证明了这个说法——衰老不是遗传程序的结果，而更贴近于随机事件，这些事件在不同组织中又是不同的。

在评估与年龄相关的基因表达模式的研究结果中，微阵列技术对生物老年学的用途可能是确定基因表达模式是如何干预延迟衰老的。例如，我们现在知道减少热量摄入、维持健康的体重可明显减慢人类很多器官的老化率。利用小鼠的 cDNA，通过基因微阵列技术，我们得出基因的表达模式是随着年龄的增加而发生改变的。把小鼠摄入的热量限制到正常饮食的 70% ～ 80%，会导致生理系统功能丧失的可能性大大降低（第 10 章进一步说明）。自由进食和热量限制的老年小鼠的基因表达谱之间有很大差异。不同器官间基因表达谱也存在差异，虽然这些差异如何直接影响老化率还未被确定，但这些结果为基因能影响衰老和寿命提供了可靠的依据。通过鉴定在外界刺激条件下基因作出的应答，我们对影响衰老速率发生可遗传变化的因素可以有更多的认识。

酿酒酵母寿命的基因调控

单细胞真核生物有机体酿酒酵母在衰老研究上已经被应用了很多年。它是这项研究的模式生物，因为寿命短，培育花费少，并且有很好的遗传和生理特征，众所周知，

酿酒酵母是第一批基因组被测序的真核生物（1996 年完成）。

在 DNA 序列中，12 156 590 个碱基对被包含在 16 条染色体的单倍体组中，有将近 6600 个平均有 490 个密码子（1.47kb）的已知基因。酵母的基因组紧凑，75% 的 DNA 序列为外显子。虽然研究者们发现了很多发生寿命突变的酵母菌株，但只有一部分酵母菌株是被详细筛选出来在这里探讨的。与酿酒酵母寿命相关联的遗传机制包括基因组不稳定性、基因沉默和营养应答通路的突变，在这一节我们更详细地看一看这几种机制，但首先我们需要简要讨论一下酵母是如何生殖的，因为它的生殖对寿命的影响是最大的。

酿酒酵母既进行无性繁殖，也进行有性繁殖

酵母的染色体以两种状态存在，一种是**二倍体**（diploid，含有两组染色体），一种是**单倍体**（haploid，仅含一组染色体）。单倍体细胞进行有丝分裂繁殖，从母细胞通过出芽产生一个新细胞。在出芽期间，母细胞的核进行有丝分裂，形成一个子核，子核迁移到正形成的芽中（图 5.20A），在芽和母细胞之间形成**甲壳素**（chitin，一种含氮的糖的聚合物）。当有丝分裂完成了，新的子细胞从母细胞中分离（图 5.20B）。分离后，**牙痕**（bud scar，一个圆形甲壳素残余物）永久留在母细胞表面。

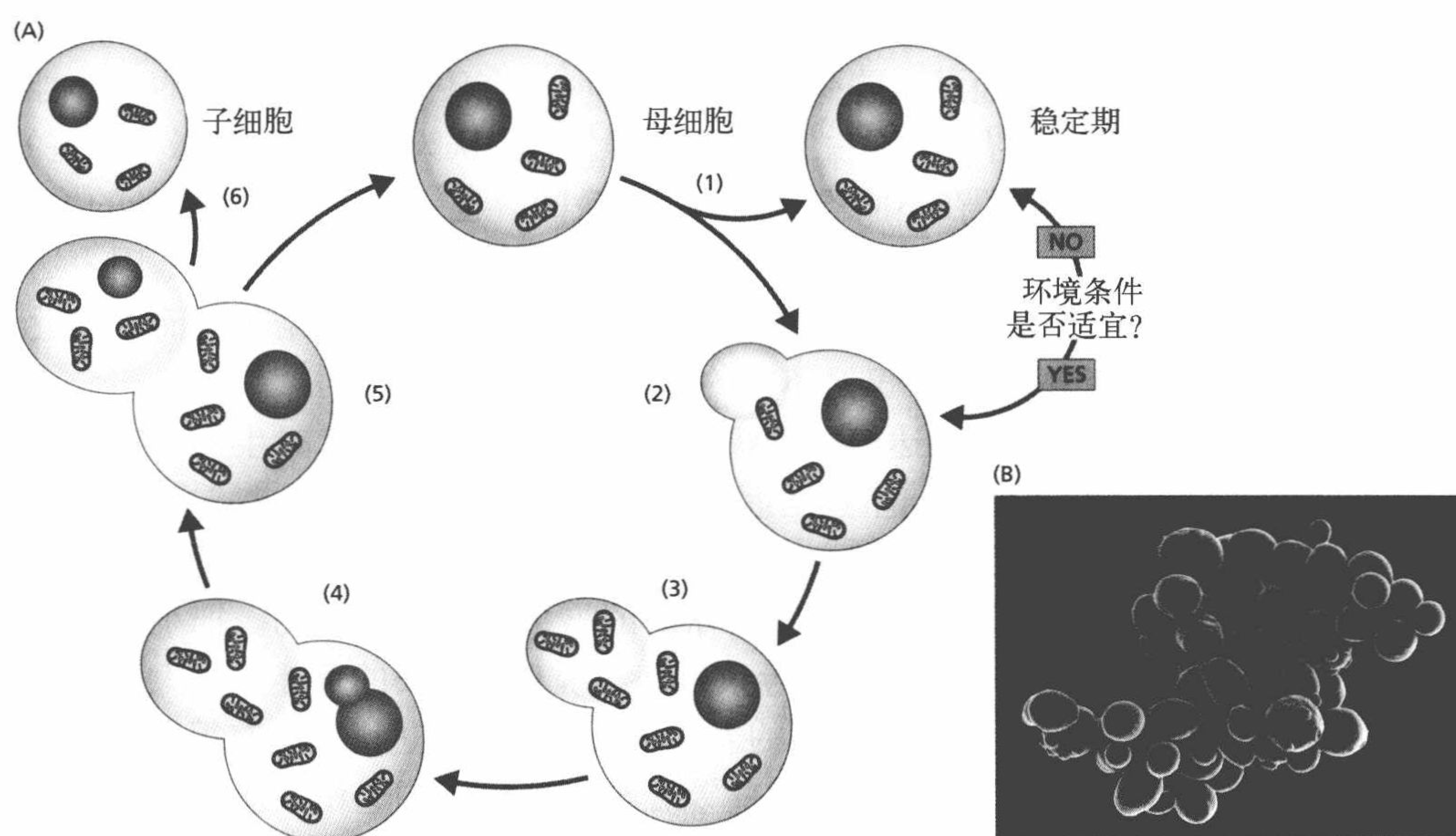


图 5.20 酿酒酵母的无性繁殖周期。（A）无性繁殖通过出芽形式进行：(1) 母细胞能感知环境条件是否适合繁殖，如果不是最适宜的环境条件，母细胞可能进入平稳期直到环境改善；(2) 如果环境条件适合繁殖，母细胞的细胞质伸展，形成一个芽；(3) 细胞质中的细胞器被合成，并迁移到新形成的芽中；(4) 有丝分裂开始，遗传物质被复制，一个新核从母核中分裂出来；(5) 新形成的核移入芽内；(6) 细胞质开始分裂，母细胞与子细胞分离。（B）新酵母细胞（子细胞）的扫描电子显微镜结果，母细胞上的芽在形成。母细胞生产的子细胞数量，与分离后在细胞膜上留下的芽痕数量是一致的，这样能够大致估计酵母细胞的年龄。新分离出的子细胞尺寸比母细胞更小一些。

在某种程度上，受环境条件的影响，酵母的二倍体生殖偶然发生。出芽生殖会产生两个类型的子细胞 a 和 α 。如果两种相反的交配型相遇，它们能融合并进入细胞周期的二倍体阶段，在对子细胞生存有利的环境条件下，二倍体酵母进行有丝分裂或出芽繁殖。然而，如果酵母细胞生存在恶劣的环境条件下，二倍体酵母产生四个叫做**子囊孢子**（ascospores）的配子，两个带有 a 染色体，两个带有 α 染色体。当环境的条件变得有利了，孢子萌发并产生单倍体酵母细胞。

出芽酵母的生命历程满足冈波茨死亡率方程，它能把作为单细胞的真核生物酵母中序列的复制和多细胞有机体组织中的有丝分裂区别开来。如图 5.21 所示，牙痕的数量和母细胞的大小为估计母细胞的繁殖年龄提供了便利的衡量标准，一个酿酒酵母在进入复制序列期之前，平均会产生 20 ～ 30 个新子细胞（20 ～ 30 个芽痕），然而，芽痕的数量和母细胞的大小都不是衰老的直接原因。增加芽痕或改变细胞大小，或者将这两种突变同时进行，都不影响寿命。

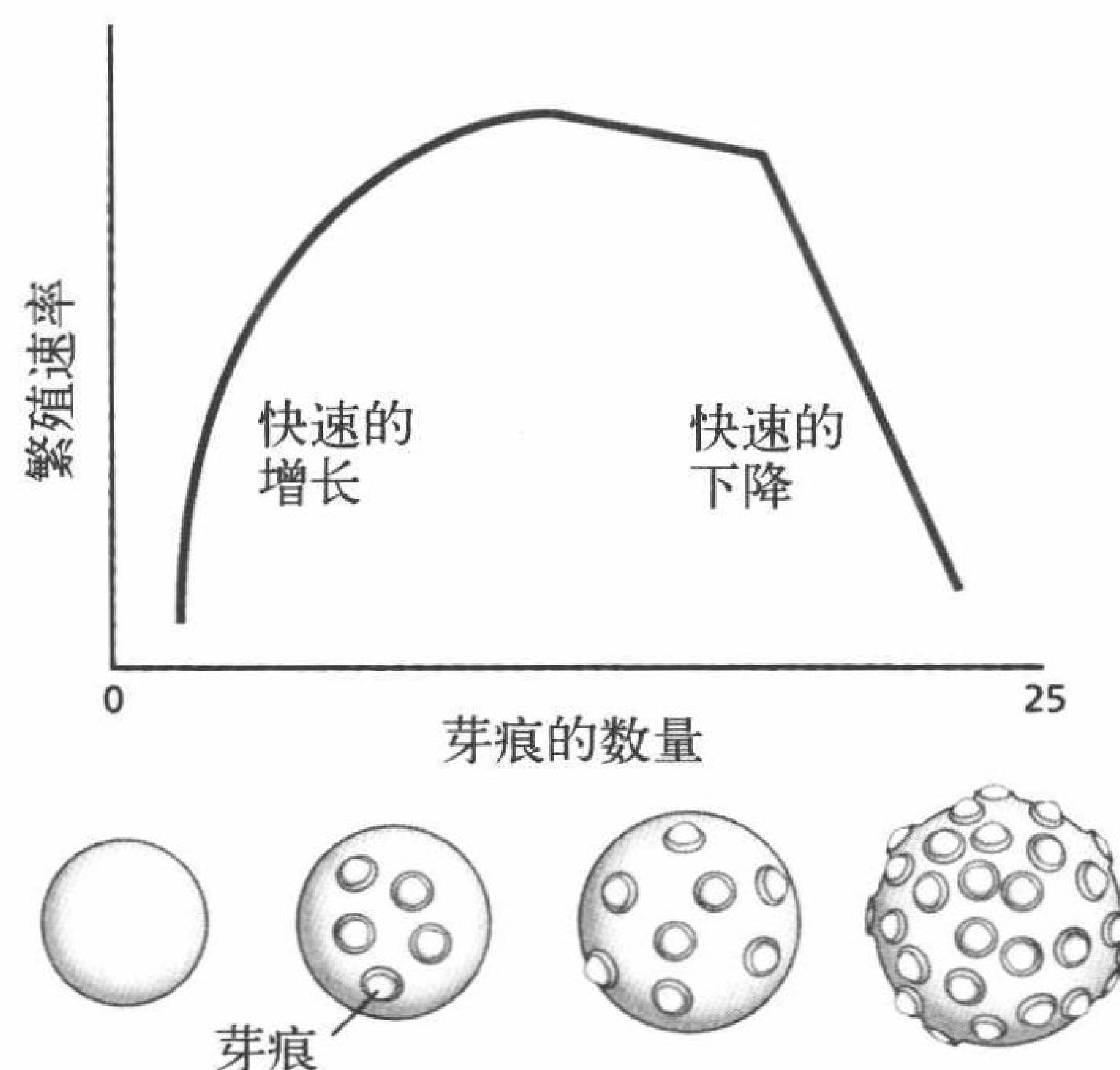


图 5.21 酿酒酵母的芽痕和复制性凋亡。一个年轻的酵母细胞很小，有很少的芽痕，能够进行快速的出芽。如图所示，在最初的快速繁殖之后，会有比较长的时间保持稳定的繁殖率。当酵母接近它出芽的最大值时，繁殖能力迅速下降，有机体出现死亡。

环境条件影响繁殖与寿命

在第 3 章中，我们说明了近源环境对单细胞生物种群中生命模式和成功繁殖有较大的影响，如酿酒酵母。酿酒酵母的寿命显示了野生的单细胞种群生物典型的生长模式：①当资源（食物、空间等）充足时，种群数量迅速增加；②当资源满足内在的增长率时，种群数量稳定（r = 繁殖率 − 死亡率 =0）；③当资源开始下降时，种群数量减少（繁殖减少）；④当资源耗尽时，发生复制性衰老和死亡。

酿酒酵母有两个繁殖策略帮助延长寿命，防止在有限的或大大减少的资源条件下群体的灭亡。当二倍体酵母在进行有性繁殖时产生子囊孢子，它能生存几年时间，能承受很多不同类型的环境条件。在环境压力条件下，这就为扩大繁殖提供了长期的解决方法。单倍体酵母的出芽生殖为延长繁殖期提供了短期的办法。当一个出芽酵母探

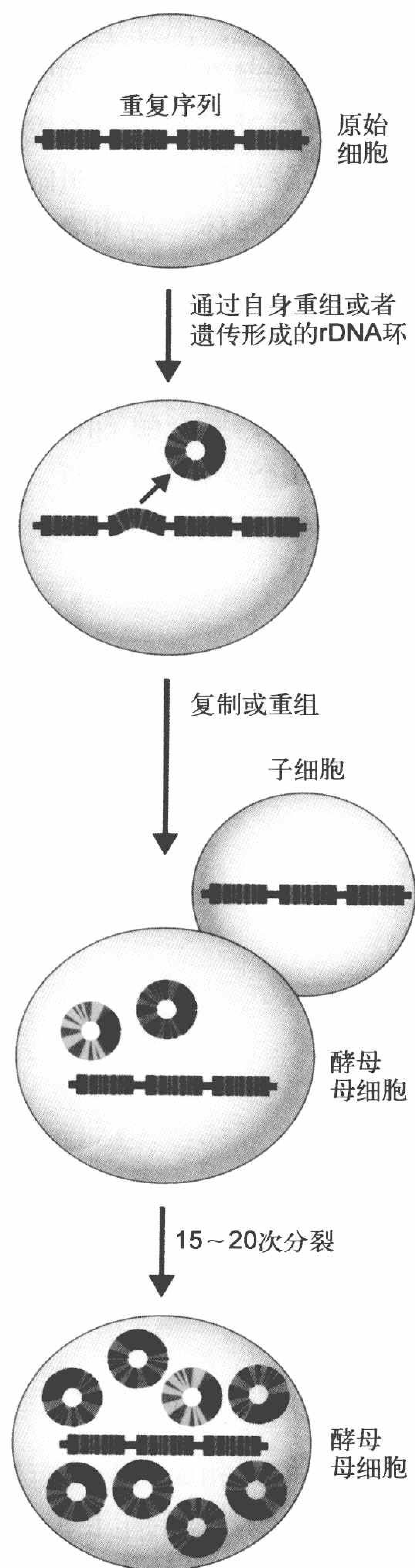


图 5.22　染色体外的环状 rDNA(ERC)的形成和酵母的复制性凋亡。出芽酵母含有高度重复的 rDNA 序列，并且是连续的重复，因此会通过重组结合形成环。在母细胞每次出芽之后，ERC 在母细胞内形成，而 ERC 的积累是与酵母复制性凋亡和死亡密切相关的。

测到环境的条件对母细胞的生存有害时，无性繁殖（出芽）停止，出芽酵母进入一个不发生细胞分裂的状态（叫平稳期），但新陈代谢上还是活跃的，如果在 1 ～ 2 周内环境条件有所改善，酵母就恢复繁殖活动，否则细胞会死亡。

在平稳期，酵母氧自由基水平明显升高，走向它的生命末期，在此阶段，没有基因突变的酵母细胞有比较短的寿命，而过度表达 SOD 的突变体有明显更长的寿命。在不发生细胞分裂的酵母中，氧自由基的增加会刺激 p53 蛋白；相反，会导致类似细胞凋亡的死亡现象。不发生细胞分裂的酵母有类似于更复杂有机体的衰老特点，因此给研究者提供了简单的真核细胞有机体来研究寿命的遗传学。

DNA 结构的改变影响寿命

引起出芽酵母的复制性衰老的遗传机制在很大程度上是未知的。然而，基因组中 DNA 的结构会发生改变，其不稳定性在酵母的寿命中似乎有重要的影响，与衰老的酵母相关联的基因组不稳定性位于核仁内的**核糖体 DNA**（rDNA）上。酵母 rDNA 的核心是位于染色体Ⅻ上的一个片段，包含 9kb 的 100 ～ 200 个重复序列，以串联的形式为 rRNA 编码。rRNA 重复的特性使这些区域更容易发生在染色体内的**内源重组**（homologous recombination），也叫**一般性重组**（general recombination）。虽然内源重组是减数分裂的重要部分，但在酵母体内的这个过程也给**染色体外的 rDNA 复制**（extrachromosomal rDNA circle，ERC）带来潜在性的危害（如图 5.22 所示）。ERC 包含复制原点，能自我繁殖，因此在母体酵母中这些结构能够累积。虽然对于 ERC 是造成复制性衰老的原因的观点还需论证，但 ERC 的累积与复制性衰老有高度联系，酿酒酵母研究表明 ERC 的产生和不断的复制性衰老可能与细胞基因表达调控的乙酰化 - 去乙酰化机制有关。

ERC 可以看成一个生物钟，与酿酒酵母的寿命有关。这一结论是由两个发现得出的：第一，无法形成 ERC 的出芽酵母突变体与野生酵母相比生存时间

明显变长；第二，接受了母细胞 ERC 的子细胞与无 ERC 的子细胞相比有明显较短的寿命。

SIR2 途径与寿命相关

rDNA 转录成 rRNA 的过程似乎受到高度保守的沉默信息调节因子（*sir*2）的调控。Sir3 的过度表达导致 rDNA 表达和 ERC 形成减少。*sir*2 的过度表达使酵母的繁殖寿命加倍，但如何通过过度表达 *sir*2 基因和它们编码的蛋白质（*sir*2）来延长酵母的繁殖寿命仍没有被解决。然而，我们知道 SIR2 蛋白确实是一个组蛋白去乙酰化酶，它能够造成染色质的收缩和基因沉默。

SIR2 诱导的基因沉默似乎与食物转化为能量的通路有直接关联。正如在第 4 章所述，在葡萄糖氧化过程中产生电子，通过电子载体被运送到 ATP 合成装置。其中的一个载体是 NAD^+（氧化型的烟酰胺腺嘌呤核苷酸），它能够激活或“打开”SIR2 蛋白。因而，细胞中 NAD^+ 的浓度直接影响 SIR2 的活性。低浓度的 NAD^+ 使 SIR2 蛋白活性降低，高浓度的 NAD^+ 能激活 SIR2 蛋白。NAD^+ 浓度随酵母生存环境中的食物量发生改变，食物充足导致繁殖的增加和相对高的代谢活动率，代谢途径中生成更多的电子流，并且 NAD^+ 与 $NADH+H^+$ 的比率降低（图 5.23）。因此，SIR2 蛋白的活性下降，rDNA 被转录，繁殖（出芽）进行；相反，当食物缺乏时，代谢降低，电子流减少，NAD^+ 与 $NADH+H^+$ 的比率增高。NAD^+ 与 SIR2 蛋白结合，引起组蛋白去乙酰化酶的活性增强，进而使染色体收缩，rDNA 沉默，出芽过程减少，酵母繁殖寿命延长。

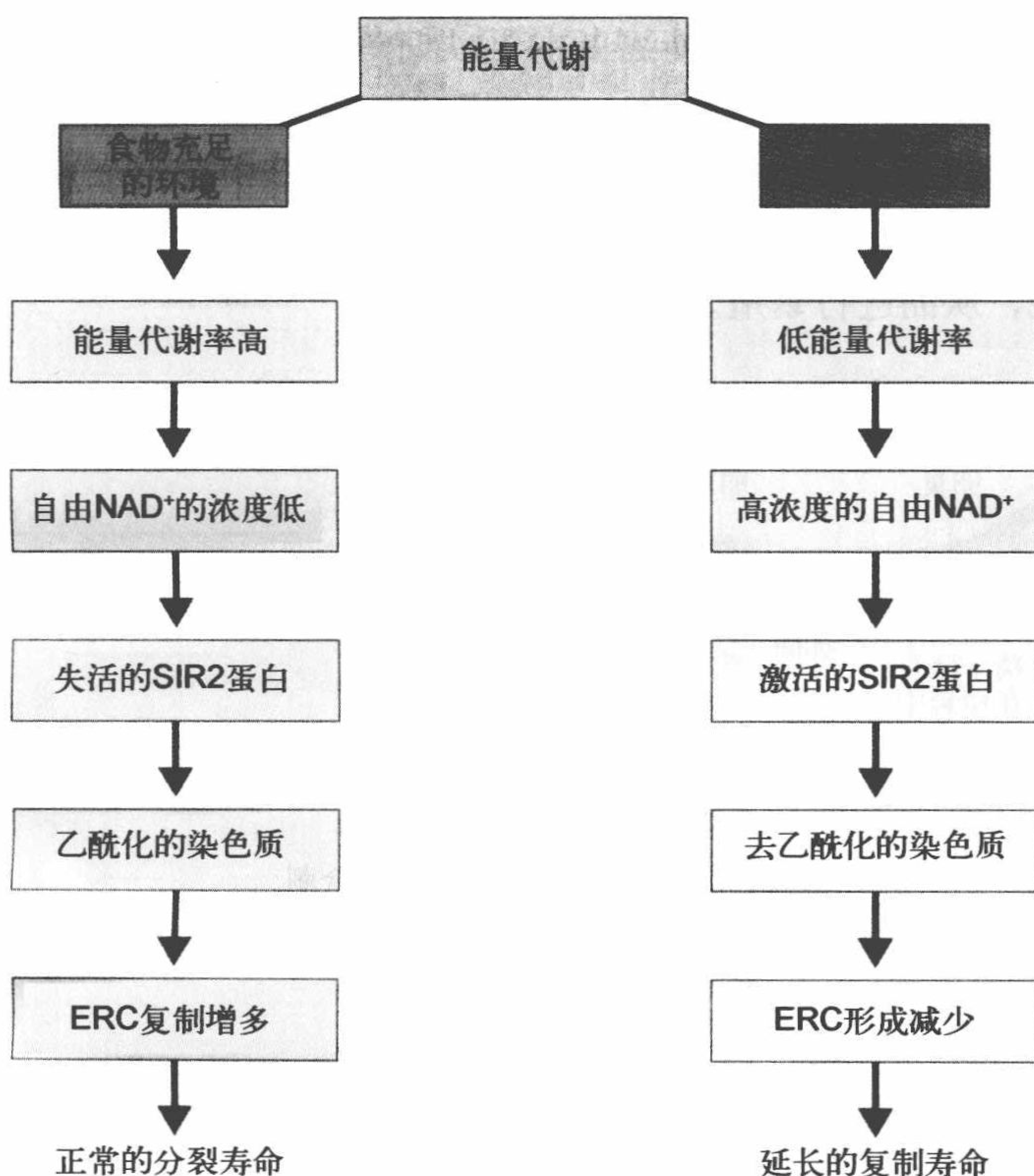


图 5.23　酿酒酵母能量代谢和寿命延长的关系。食物充足的条件导致繁殖增加和相对高的代谢活动率（左）；在不充足的食物供给条件下和低生育率期间，酵母的能量代谢降低（右），rDNA 转录下降，出芽减少，ERC 形成被抑制。

营养应答信号通路中的功能失活突变可能会延长寿命

酵母生存环境中的食物量，在很大程度上会影响繁殖率，进而影响寿命。充足的食物能够提高繁殖率和缩短寿命，食物短缺会降低繁殖率和延长寿命。酵母识别出环境中的食物量，然后改变繁殖方式，这个过程似乎决定于某些特定的营养物是否充足。

细胞外的营养、繁殖和寿命之间存在的生物化学或生理的联系可能涉及高度保守的细胞信号通路。当细胞膜上的受体与营养或营养代谢物结合，酵母的这些通路则被激活。至少，应对葡萄糖吸收的一条信号通路会受到 SIR2 的控制，但是这个通路的细节还没被研究清楚，其他的通路通过**配体**（ligand，能够和受体位点特异性结合的分子）与受体结合来启动。某些配体与 **G 蛋白偶联受体**（G-protein-coupled receptor，能够启动信号级联反应的受体）结合，在所有的真核细胞中，这些反应关乎营养的利用，对生长和繁殖有重要影响。

TOR（target of rapamycin，**雷帕霉素受体**）和 PKA（protein kinase A，**蛋白激酶 A**）是两个常见的对营养应答的通路，它们已经被鉴定能够改变酵母寿命。这两个通路的突变是独立的，通过抑制蛋白磷酸化酶的活性来实现，虽然还不清楚 TOR 和 PKA 是如何具体延长寿命的，但其中的机制无疑涉及高度保守的 G 蛋白信号通路中的分子化合物。

线虫寿命的基因调控

秀丽隐杆线虫，长度只有 1mm，主要生活在土壤中，三十多年来一直被作为模式生物用于寿命的遗传学研究。在自然状态下，这种线虫主要以细菌为食，但是在实验里可以使用多种食物喂养线虫。

线虫有两种性形式，即雌雄同体和雄性，雄性以非常低的概率（500 中有 1 个）自发产生。雌雄同体产生精子和卵子（图 5.24），而雄性只产精子。雌雄同体可以进行自体受精，也可以与雄性个体交配，从而进行繁殖。

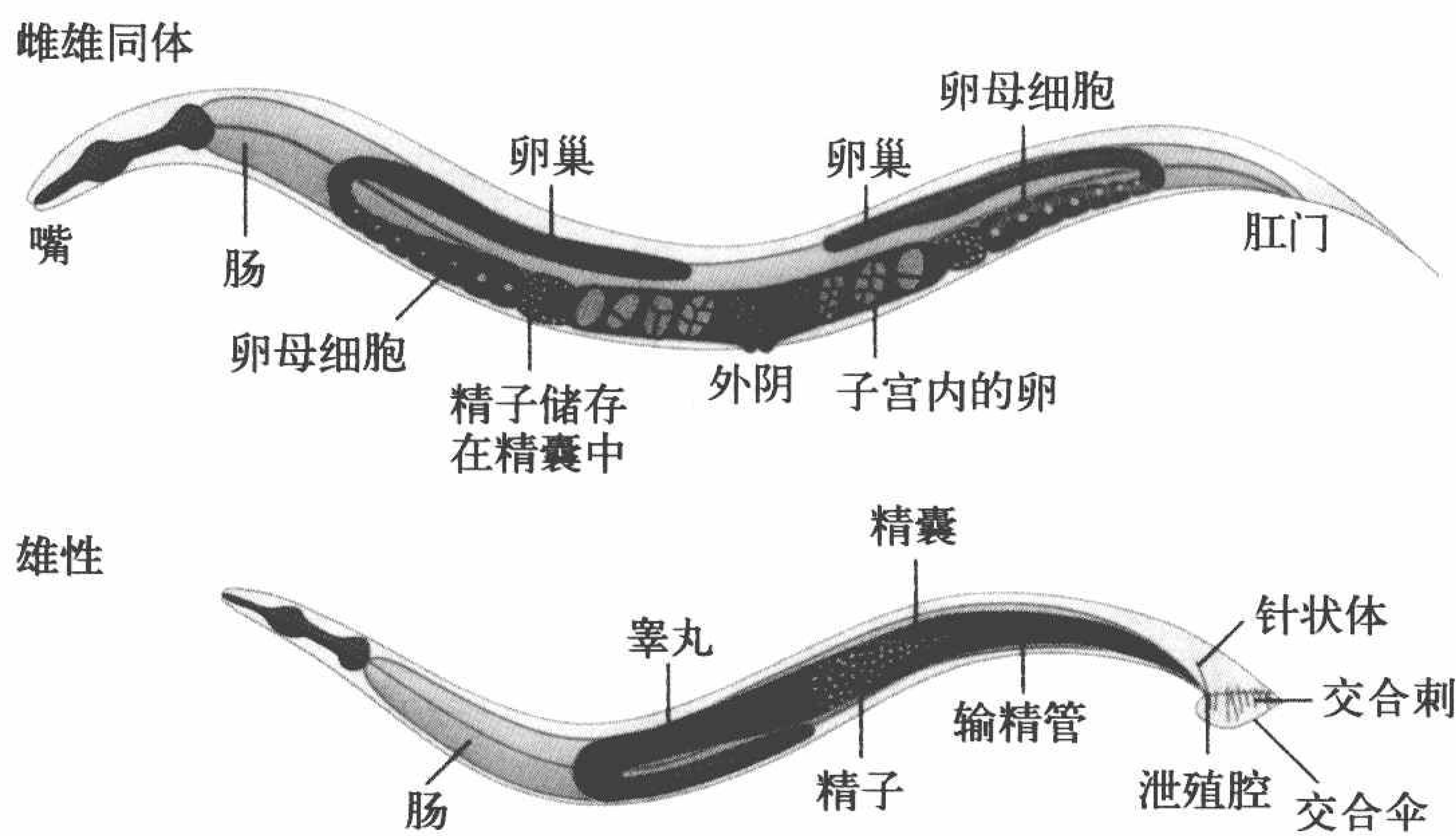


图 5.24 线虫两种性形式，雌雄同体和雄性。

在线虫的发育过程中，雌雄同体的成熟线虫有 959 个体细胞，而雄性成虫有 1031

个体细胞，这些细胞都是通过有丝分裂产生的。线虫中细胞的排列情况和功能是已知的，并且将近 1/3 的细胞是神经细胞，这为研究线虫的细胞信号通路提供了便利，所以线虫成为研究多细胞有机体寿命遗传调节和信号通路的常用模型。

线虫的基因组大约为 100 000 000bp，是酵母基因组的 8 倍，是果蝇的 3/4；线虫有 6 对染色体，5 对**常染色体**（autosomes）和 1 对或 1 条**性染色体**（sex chromosomes）。雌雄同体有两条性染色体（标为 XX），雄性只有一个 X 染色体（标为 XO）。雄性不能靠自己产生后代，能对雌雄同体进行异体受精。1998 年，科学家完成了线虫的基因组测序，发现其有 20 000 个编码蛋白的基因。在本节，我们主要研究促进线虫 dauer 状态形成的基因（*daf*-2），及其相关基因和线虫的生物钟基因。

Dauer 形成的调控延长寿命

线虫从卵到成年的发展包含 4 个幼虫阶段，持续 3 ～ 4 天，然后进入繁殖期，持续时间为 4 天，线虫繁殖后可能继续生存 10 ～ 15 天。如果线虫的生活环境利于繁殖，会在正常的 3 ～ 4 天内经历 4 个幼年阶段到成年。然而，如果环境状态不适宜繁殖，发展就会停在幼虫的第 3 阶段，这一阶段的线虫叫 dauer（图 5.25），此时新陈代谢处于活跃状态但生殖沉默，性成熟的 dauer 比它在正常生长周期第 3 阶段对应的体型要小一些，能够在没有食物及不适宜生存的环境和温度条件下依靠储存的脂肪生存几个月。对性成熟的 dauer 进行解剖，可以发现其发生如下变化：①角质层厚度增加；②颊（口）腔关闭；③内源性抗氧化剂的浓度增加。这些形态学的变化非常有效，可以使 dauer 在受到来自洗涤剂、辐射和很多其他有毒药剂的损害下生存几个小时。尽管如此，当 dauer 的生存环境改善时，它可以重新回到幼虫状态，完成线虫的发育。

调控 Dauer 形成的遗传途径

几种蛋白质已被确认在线虫 dauer 的形成中很重要（表 5.2），其中涉及 dauer 形成的基因通路及其在极端压力下的生存能力，可以为寿命延长机制的研究提供重要的依据。

表 5.2　在 dauer 形成和寿命延长中有重要作用的蛋白质的简单描述

蛋白质名称	蛋白类型	一般功能
DAF-2	胰岛素 /IGF-1 受体	胰岛素 /IGF-1 蛋白的受体
AGE-1	磷脂酰肌醇 -3- 激酶（PIK-3）	从受体蛋白到细胞内信号通路的传导信号，主要参与传导促进有丝分裂的信号
PDK1	依赖磷脂酰肌醇的蛋白激酶	在 AGE-1 和 AKT-1 之间传导信号；将 AKT-1 磷酸化
AKT-1、2、3 等（也称 PKB）	蛋白激酶 B	涉及细胞生长和凋亡的信号转导通路中的一组蛋白
DAF-16	叉头转录因子	抑制与生长和发育相关的基因表达
Clk-1	去甲胺苯醌单氧化酶	与泛醌（辅酶 α）生物合成有关的酶

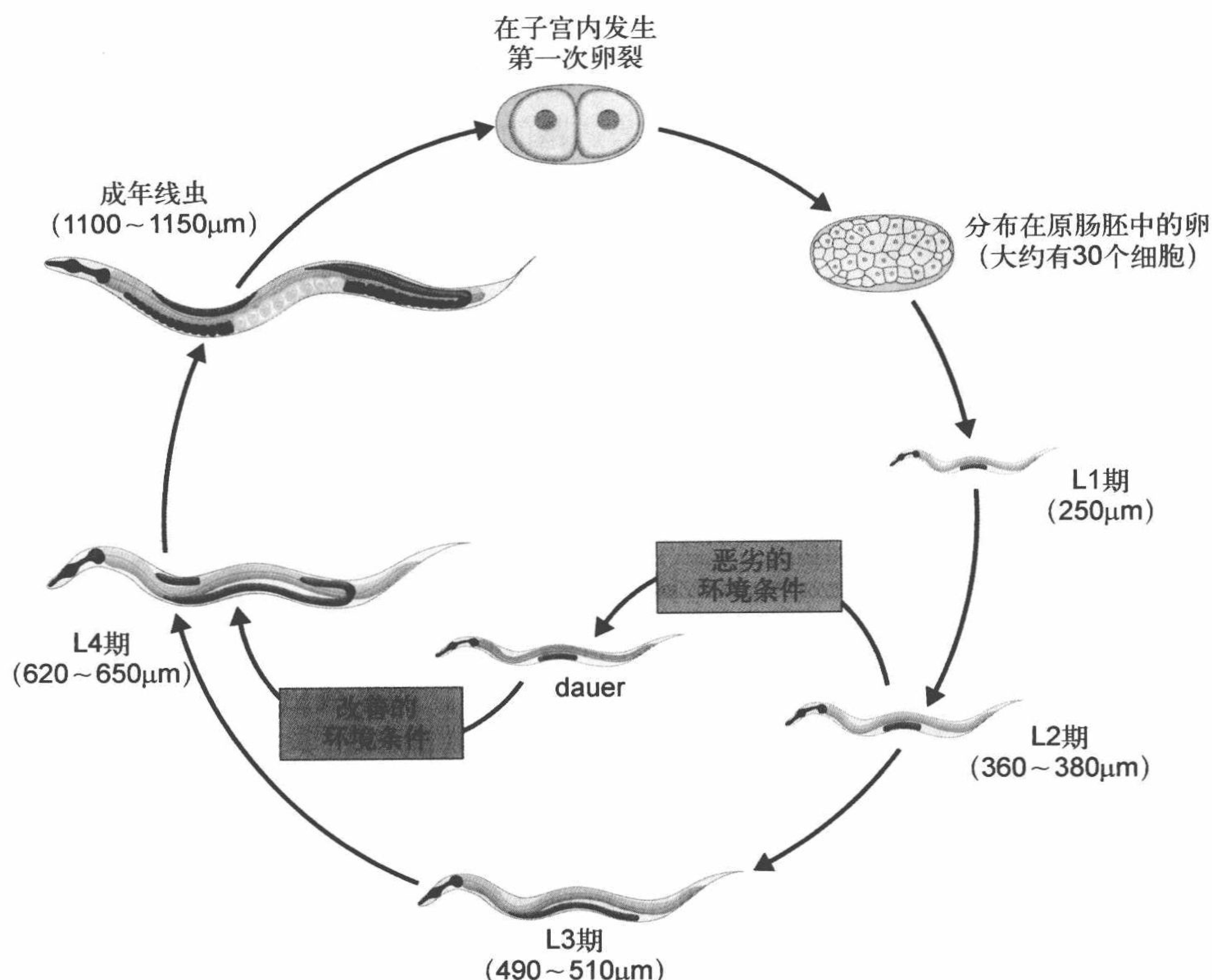


图 5.25 线虫的生长阶段。卵在成年雌雄同体线虫中受精，几个小时后，在大约 30 ～ 40 个细胞阶段，卵被排出。当卵孵化后，线虫经过 4 个幼虫阶段（L1、L2、L3 和 L4），每个阶段以蜕皮结束。成年后，每个线虫产生大约 300 个后代，它的寿命大约为 2 周，如果环境条件在第 1 阶段不适宜生长，那么在第 3 阶段线虫的生长将被抑制，形成 dauer。线虫能停留在这个被抑制的阶段长达几个月，当环境条件改善了，dauer 恢复生长进入成虫阶段。

对线虫突变体的研究确定了在同一信号通路中的两个基因，即 ***age-1*** 和 **dauer 形成基因**（***daf-2***），线虫生长和繁殖需要这些基因，没有这些基因时，线虫形成 dauer。age-1 基因的克隆表明它的蛋白产物是高度保守的磷脂酰肌醇 -3- 激酶（PIK-3）家庭中的一个成员。这些蛋白质可以与细胞膜受体结合进行信号转导。*Daf -2* 基因的克隆揭示了它的蛋白产物是跨膜受体蛋白（DAF-2）。DAF-2 与在其他物种体内发现的**胰岛素样生长因子受体**（insulin/insulin-like growth factor，IGF-1）具有同源性。*Daf -2* 是一种高度保守的基因，对生长和繁殖极其重要。

线虫的生存环境适宜时，DAF-2 蛋白进行表达，但是其机制尚不完全清楚。DAF-2 蛋白与其受体结合后，促使 AGE-1 蛋白进行表达，信号最终传至细胞内促进细胞发生一系列反应。这一发现提供了一个重要线索——dauer 形成受基因表达的调控，磷脂酰肌醇 -3- 激酶（PIK-3）被激活可以抑制 dauer 的形成。

研究者发现线虫正常的生长和繁殖需要 DAF-16 被磷酸化，那么下一步的研究重点就是分析 dauer 的形成与 DAF-16 的关系。如图 5.26 所示，在环境适宜的情况下，磷酸化的 DAF-16 无法从细胞质迁移到核内，结果 DAF-16 不能抑制与生长和繁殖相关的

基因。线虫通常经历 4 个幼虫阶段进入成年，正常寿命为 10 ~ 15 天。而环境不适宜时，与 DFA-2 结合的蛋白质无法形成，就没有信号通过 DAF-2 受体传导到 AGE-1、DAF-16，这样 DAF-16 蛋白不会被磷酸化，该蛋白质进入到核内，进而抑制了调控生长和繁殖的基因。如果 DAF-16 蛋白的抑制作用发生在幼虫的第三阶段，则线虫形成 dauer。

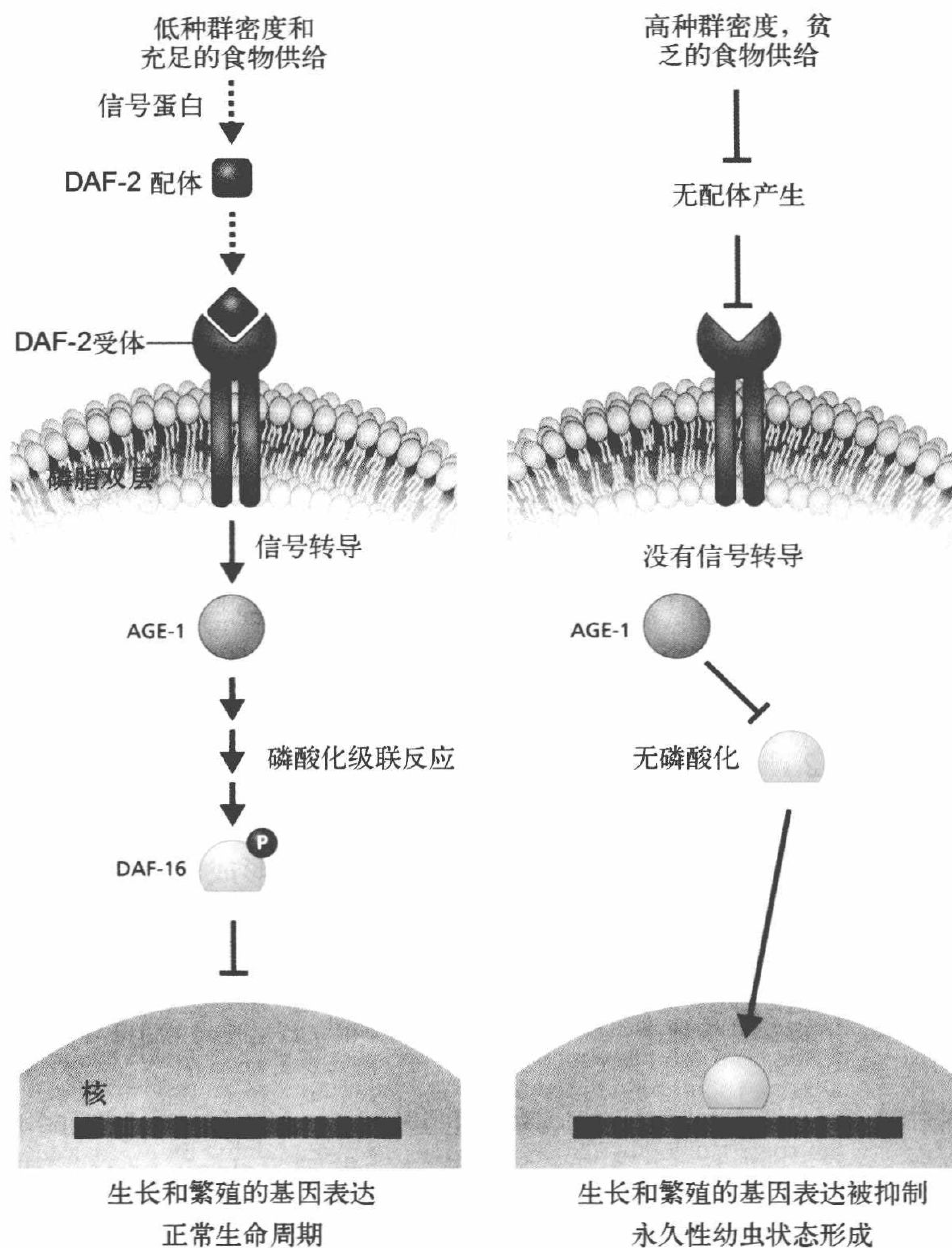


图 5.26　成年线虫繁殖期内基因表达的调控和 dauer 的形成。适宜的环境条件刺激胰岛素样配体和 DAF-2 受体结合（左）。信号通过膜传导，吸引细胞内 AGE-1（磷脂酰肌醇 -3- 激酶 PI3K）结合到膜上，从而启动磷酸化级联反应，级联反应的最后一步是 DAF-16 的磷酸化（这是一类调控繁殖的蛋白质）。磷酸化的 DAF-16 不易进入核内，没有 DAF-16 的抑制作用，与繁殖和生长相关的基因能够被表达。在恶劣的环境条件下，抑制 DAF-16 磷酸化，进而使其能够进入核内抑制与繁殖相关的基因的表达（右），促进了 dauer 形成。

此外，对 *daf-16* 基因进行克隆，发现其产物 DAF-16 蛋白为**叉头框转录因子家族**（forkhead box transcription factor family，FOXO）中的一个成员，这个独特的转录因子抑制那些在食物短缺状态时支配生长和繁殖的基因。FOXO 是高度保守的一组蛋白

质，它们涉及很多不同物种的繁殖，包括多种哺乳动物。

DAF-2 受体基因的弱突变延长寿命

调控 dauer 状态形成的关键基因发生弱性突变可以导致线虫寿命延长。弱性突变指这种基因的表达产物减少，但是其作用没有完全消失。当诱导 *daf-2* 产生弱性突变时，DAF-16 的磷酸化程度降低。这时第三阶段线虫和野生型的线虫相比，代谢速率降低。DAF-16 磷酸化程度的降低可以使线虫正常经历幼虫的四个阶段过渡到成虫，同时使线虫的寿命提高 50% ~ 300%。

线虫长寿突变体大部分性状与一个正常寿命的成虫相同。长寿突变体仍然具有繁殖能力，雌雄同体产生的后代相对减少，虽然在突变体中的一些小改变会导致不育，这种现象表明生殖与寿命之间存在密切的关系。与 dauer 不同，*daf-2* 弱性突变的长寿线虫进食正常，并且能够对环境中的变化进行有效的应答。

寿命的延长与神经内分泌的调控相关联

正如胰岛素样受体（IGF-1）一样，对 *daf -2* 基因的克隆和 DAF-2 蛋白的鉴定显示，与成虫寿命相关的基因是受神经内分泌系统调节的。此信号转导通路中涉及 PIK-3（AGE-1，其与细胞中磷酸化机制相关），进一步说明了 *daf -2* 基因会受到神经内分泌系统的调控。诱导 *daf -2* 产生弱性突变的实验证明，当这个突变发生在与环境感知和信号转导相关的神经细胞上时，可以导致成虫寿命延长，而当突变只发生在肌肉细胞上时，成虫寿命没有增加。所以，神经内分泌机制控制 dauer 的形成和线虫的寿命。寿命的激素调控将在下面两节进行详细探讨。

线粒体蛋白可能连接着寿命延长与代谢

能量代谢和寿命延长之间直接的联系被证明与另一个基因调控通路有关，参与该通路的基因包括 *clk-1*、*clk-2*、*clk-3* 和 *gro-1* 等**时钟基因**（clock gene）。时钟基因是由不同基因组成的基因家族，具有多效性，主要功能是调控代谢功能的发挥时间及同步化。导致 Clk-1 功能丧失的突变使多种代谢过程减慢，包括幼虫发育和产卵，还会影响卵的大小。导致 *clk-1* 功能减弱的突变，使线虫的体型变小，但是寿命增长了 15% ~ 30%。由于 *clk-1* 具有多效性，其遗传通路与寿命延长的联系还没有确认。

对于时钟基因的作用，普遍接受的理论是将代谢率降低和寿命延长连接起来，Clk-1 蛋白被证明是泛醌单加氧酶（DMO），DMO 是一种泛醌生物合成所需的酶，也叫 CoQ（辅酶 Q），高浓度的辅酶 Q 在线粒体内膜中充当黄素蛋白和细胞色素 b 之间的电子转移蛋白。*Clk-1* 功能丧失的突变导致辅酶 Q 的水平下降，同时会减慢通过 ETS 的电子转移。最终导致生物体能量储备下降，代谢速率降低。

Clk-1 的基因表达调控通路及其导致寿命延长的机制还不明确，但是与辅酶 Q 相关

的两个理论已被提出。一种理论认为辅酶 Q 的水平降低会增加 ETS 的活性，活性 ETS 会反过来减少氧自由基的产生，自由基的减少会降低对细胞的损害，延长寿命。然而，这个解释没有涉及在不同的系统中 *clk* 基因的多效性。第二种理论推测在核内的调控通路可以感知细胞的低能状态，也就是说，低 ATP 会导致部分基因表达减少，它是一种能量调节器。这个理论解释了 *clk-1* 基因的多效性，但没有解释其与寿命延长的关系。多种基因被证实与线虫寿命延长相关，而对于时钟基因能够延长寿命的原因还需要更明确的解释。

果蝇寿命的基因调控

像酿酒酵母和线虫这样简单的有机体，其单基因突变说明了寿命可能与多个具有高度调节功能的复合物有关。这些简单有机体的大多数基因功能是单一的，与更复杂的生命体相比，它们的基因被表达是在单一的生化通路或环境刺激条件下进行的。也就是说，在这些简单生命体中，对影响寿命的基因通路可以轻松的找到，并且可以很容易将其分离出来。我们沿着进化的阶梯向上爬，会发现基因表达调控通路增多的结果就是生理上变得更复杂了。在复杂有机体中的基因倾向于多效性，任何一个基因的表达能被多个通路调控，分离和描述复杂有机体中与寿命相关遗传通路更加困难。研究复杂有机体（比如果蝇）中寿命的基因调控，多半局限于对选定的突变株进行寿命分析，这些结果清楚地表明很多基因的突变可以延长寿命（表 5.3）。这样的结果虽然证明了基因可能调控寿命，但是不能证明编码特定蛋白的基因与寿命延长有关。基于我们对基因调控新的理解，可能有多种基因调控通路共同影响生物体的寿命。因此，为了减少不确定性，我们对复杂有机体寿命的基因调控的探索主要集中在高度保守的通路上。和线虫的实验结果类似，这些通路被发现与神经激素信号有联系。我们从发生寿命延长的果蝇突变体的探究开始，然后进行更深入分析，最后讨论果蝇神经激素信号影响寿命的三种途径。

表 5.3 果蝇中延长寿命的基因突变

基因名称	功能或蛋白产物	突变类型	增加的寿命 /%
dsir2	组蛋白去乙酰化酶	过度表达	57%
Dts3	激素受体	基因敲除	29%
MnSOD	抗氧化	过度表达	33%
hsp70	热激蛋白	过度表达	4%
chico	信号转导受体	功能丧失	48%
dFOCXO	转录因子	过度表达	56%
InR	胰岛素 /IGF-1 受体	功能丧失	85%
mth	信号转导受体	基因敲除	35%
mei-41	DNA 修复	过度表达	22%

果蝇在遗传学研究中的应用历史悠久

我们大部分关于古典分子遗传学的了解来自于对黑腹果蝇的研究。100 多年前，具有特殊性征的果蝇第一次被人工繁殖。托马斯•亨特•摩尔根（1866—1945）对果蝇的研究表明基因包含在染色体里，并因此赢得 1933 年的诺贝尔生理学或医学奖。通过对果蝇的研究，我们发现了控制多细胞生物体的器官分布的基因家族（*HoX* 基因）。

果蝇的基因组包含将近 1.65 亿个碱基对，其中大约 20% 的碱基构成了 14 000 个基因，这些基因包含在四个二倍染色体、三个常染色体和一个性染色体中。果蝇生命周期由六个阶段组成:胚胎发育,三个幼虫阶段,一个蛹的阶段,一个成虫阶段（图 5.27）。在温度适宜（25℃）和食物充足的情况下，果蝇从卵发展到成虫需要将近 9 天的时间，但也可能需要更长时间。而当温度不适合或缺乏食物时，发育成成虫所需的时间就更长一些。雄性比雌性体型更小，雌性的受孕期能持续 15 ～ 25 天，野生型果蝇的寿命大约为 40 ～ 50 天。

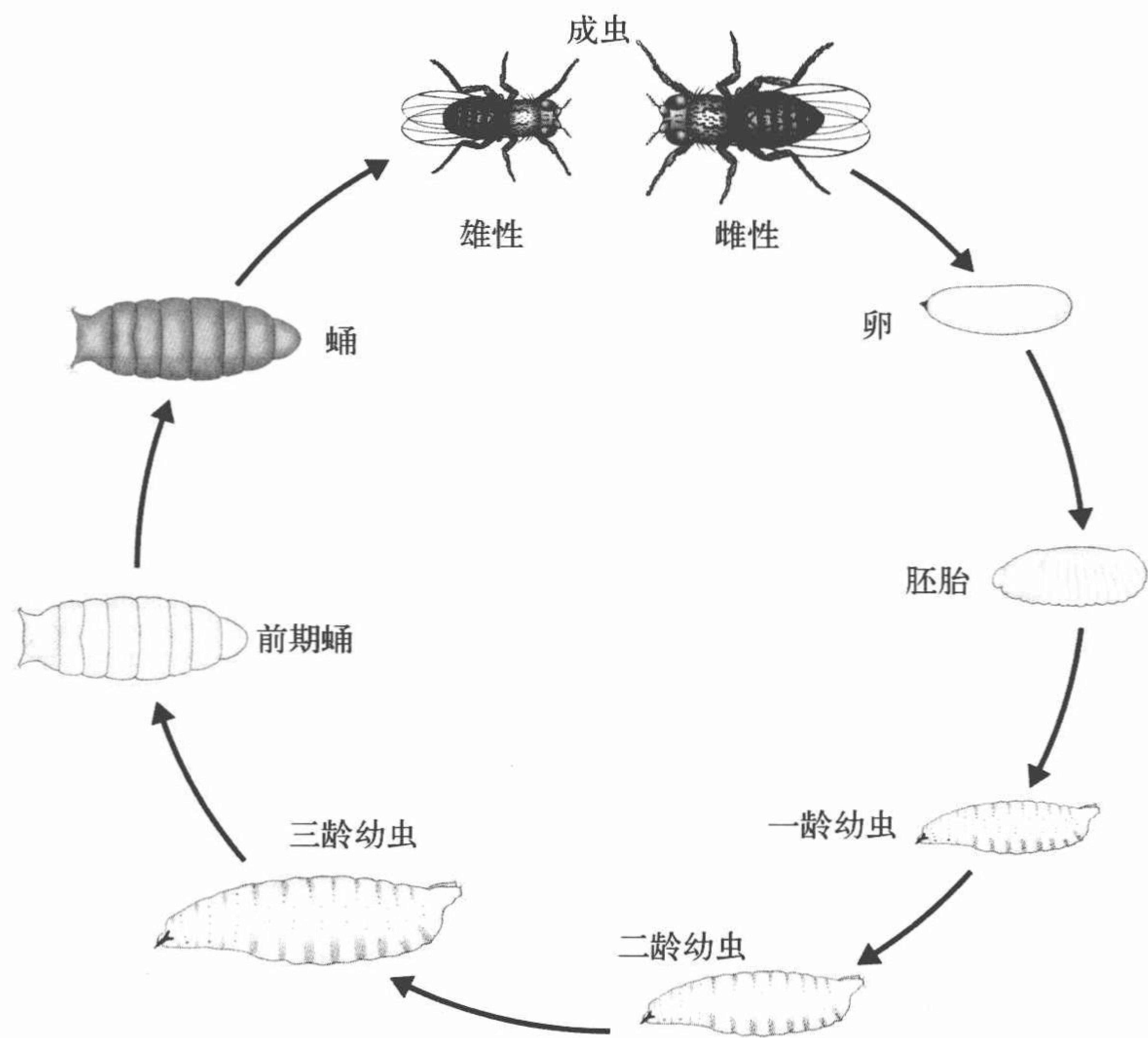


图 5.27　果蝇生命周期的阶段。

延长寿命的基因与抗逆性的增加相关

表 5.3 列举了已被确认能够延长果蝇寿命的一些基因，这些基因大部分都有抗压力（抗逆）的功能。例如，由 *hsp70*（热激蛋白基因）编码的伴侣蛋白可以标记折叠式损伤的蛋白质，最终通过泛素通路降解这些蛋白质（见本章“RNA 翻译的蛋白被修改或降解的过程”）。研究表明，*hsp70* 的过度表达会导致寿命延长，而且另一组名为内源抗

氧化剂（能够降解氧自由基）的蛋白质也被证明与衰老和寿命相关，这种蛋白质同样与果蝇的抗逆能力有关。超氧化物歧化酶（能够降低超氧化自由基的一种酶）与内源抗氧化剂功能相似，但是有时无法提高果蝇寿命。热激蛋白和内源性抗氧化物与果蝇寿命延长有关。在细胞内其他信号的刺激下，这些蛋白质被表达，也就是说这两个蛋白质的基因上游存在与寿命延长有关的某些基因，这些基因还有待确认。

随着**玛士撒拉基因**（***Methusela*，*mth*，长寿基因**）（玛士撒拉是圣经中的人物，据记载活了 969 年）的发现和克隆，抗逆基因和寿命之间的联系更清楚了。对果蝇突变体进行的筛查中，人们发现了一种长寿果蝇，这种果蝇耐热，转入基因 *mth* 的果蝇寿命明显比野生型长（图 5.28），它可以有效地抵抗百草枯、饥饿和高温等环境压力（图 5.29）。*mth* 基因的克隆揭示其与 G 蛋白偶联受体具有同源性，回忆一下酵母中 G 蛋白偶联受体与寿命延长的联系，对于 *mth* 转基因果蝇，当特殊的配体与 G 蛋白偶联受体结合后，能够促进寿命延长，这也就证实了 G 蛋白偶联受体在寿命调节中的核心作用。

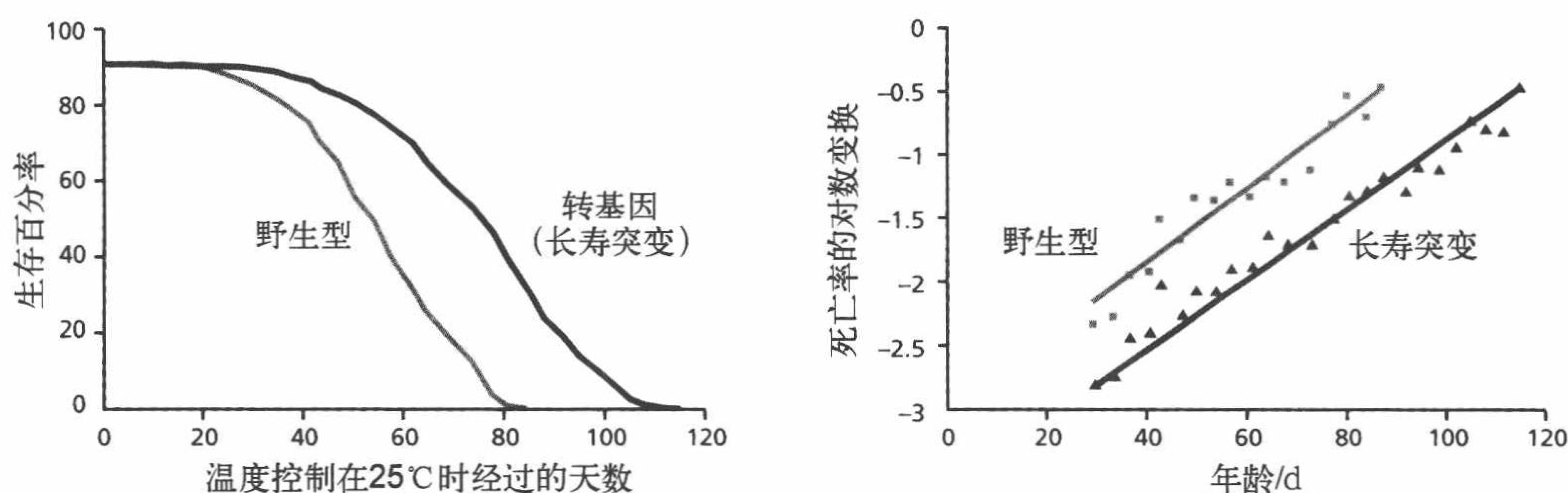


图 5.28　野生型和 methuselah（长寿突变）转基因果蝇的生存曲线及死亡率。转基因株的死亡率对数曲线向右移动，表明衰老速率减慢。

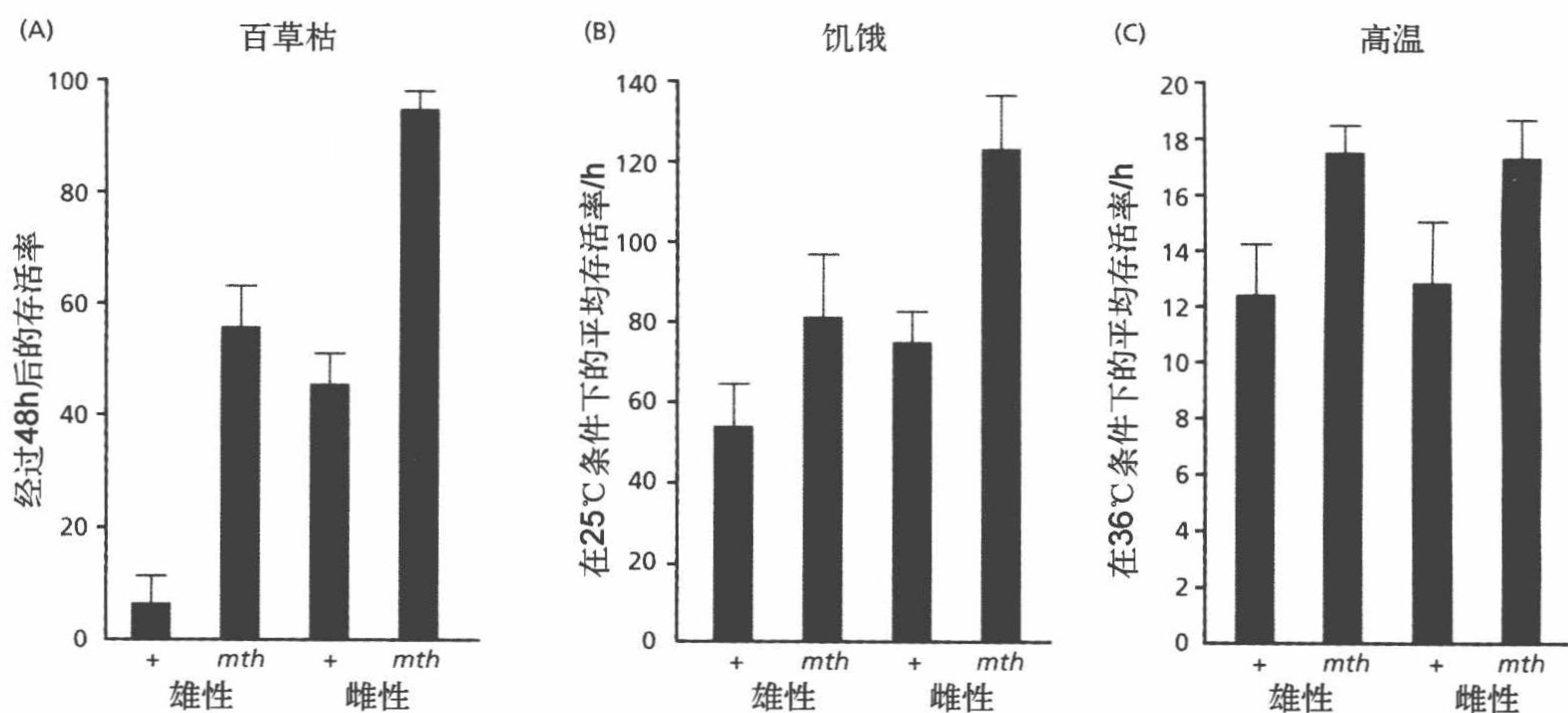


图 5.29　在压力条件下果蝇的生存情况。这些图显示了野生型和 *mth* 转基因突变的雌雄果蝇在百草枯（A）、饥饿（B）、高温（C）条件下的生存状况。在所有的环境条件下，携带 *methuselah*（长寿基因）突变体的雌雄果蝇比对照组的野生型果蝇生存时间更长些。（来源于 Y.J. Lin, L. Seroude, and S. Benzer, Science 282 :943-946, 1998. 经过 AAAS 的许可）

调控果蝇生长的基因也能够延长寿命

我们知道，酵母和线虫寿命的延长与环境条件紧密相关，进而影响生育。将动物置于像缺乏食物这样的逆境条件下，基因表达会被抑制，生长和繁殖会被终止，直到环境适宜后代的生存。这种抑制酿酒酵母和线虫成长、繁殖的方式也能延长寿命。我们已经从线虫的实验中发现延缓衰老、延长寿命的信号是通过神经内分泌系统调控的。果蝇像很多线虫一样，也进化出了在恶劣环境条件下推迟繁殖的策略，这种策略（叫**滞育**，**diapause**）受神经激素调节，通过减少生育而使能量代谢降低来抵抗外界恶劣环境条件，生物学家已经利用果蝇的滞育来推测影响寿命的基因。

果蝇的 *chico*（西班牙语是小男孩之意）已被证明是与胰岛素相关的基因（与生长和繁殖有关的基因），其相关基因通路可能在比线虫更复杂的物种中对衰老有更大的影响。含有 *chico* 的果蝇约是野生果蝇的一半大，这种体型大小上的差异直接源于这种突变使细胞的体积变小（图 5.30）。在 *chico* 基因敲除的突变体中，胰岛素受体的底物（CHICO）表达量降低。*chico* 基因与线虫的 *daf-2* 基因是高度同源的，*chico* 基因的表达降低已被证明可以延长果蝇的平均寿命（图 5.31）。除此之外，CHICO 蛋白促进生长是通过一个和上述过程类似的通路来完成的，涉及对叉头转录因子（dFOXO）的抑制作用。



图 5.30　雌性 chico 突变体（左）和野生型（右）果蝇成虫。

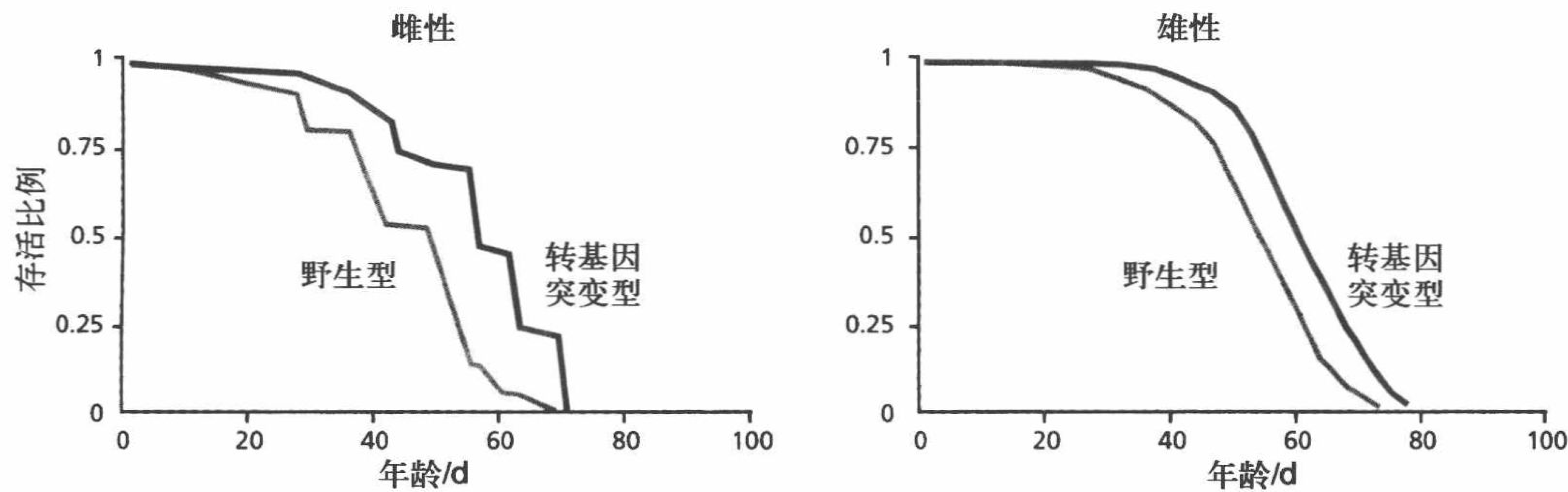


图 5.31　带有和不带有 *chico* 基因的雌雄果蝇的寿命。*Chico* 基因敲除仅仅能延长平均寿命。这可能表明 *chico* 基因在延缓衰老速率上比直接延长寿命发挥更明显的作用。（摘自 D.J. Clancy et al., Science 292:104-106, 2001. 经过 AAAS 的许可）

当使胰岛素受体 InR 失活后，发现寿命明显缩短，从而证明了这个通路确实参与寿命的调控。这种突变导致激酶活性显著下降。它表现为产卵明显低于野生型果蝇，因此这种突变会导致滞育现象的出现（图 5.32）。当保持幼虫发育的激素（JH，**保幼激素**）抵消了果蝇的 InR 功能丧失后，寿命明显缩短，这个事实使滞育和寿命之间的联

系变得更明确了。

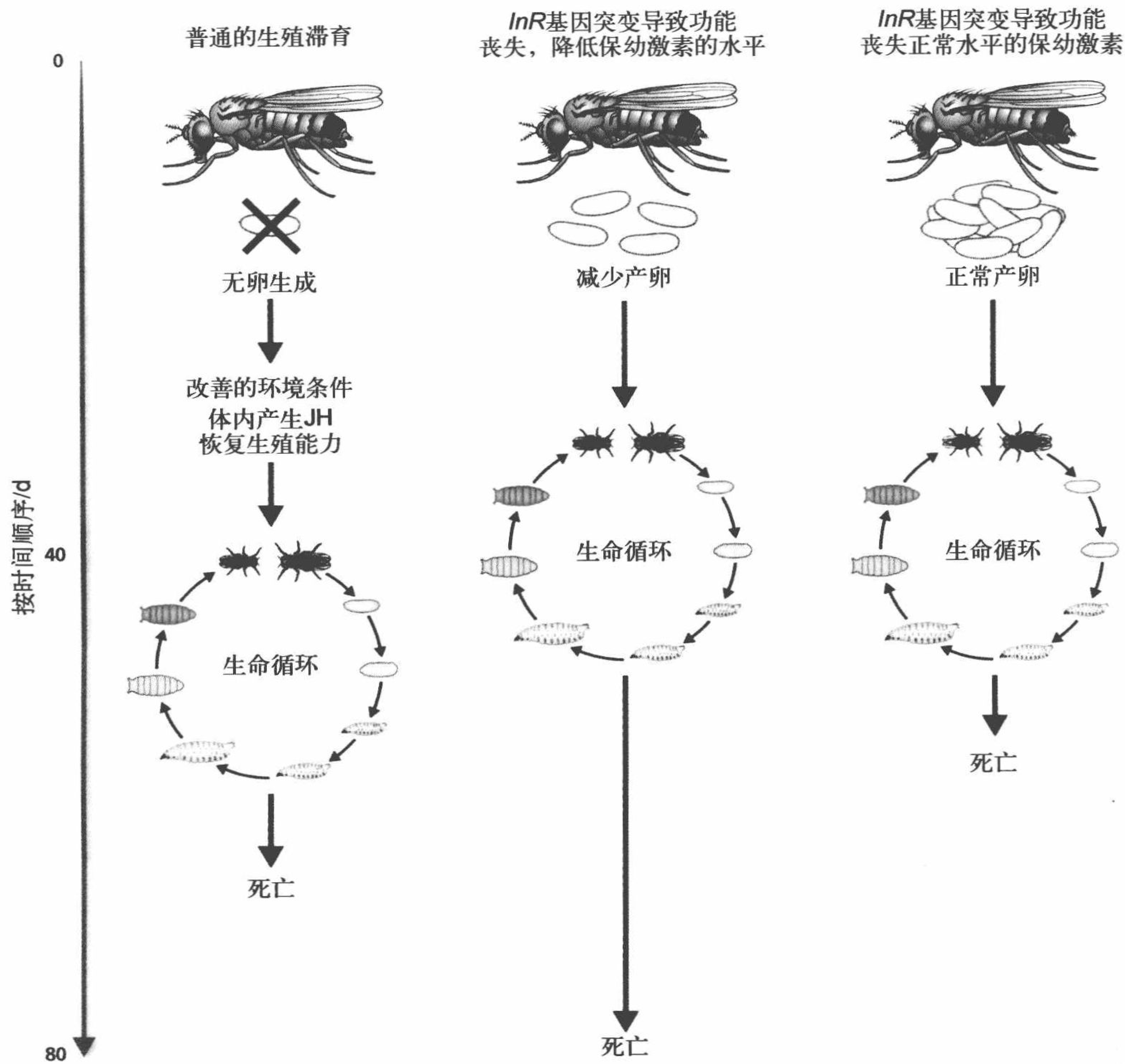


图 5.32　生殖滞育、保幼激素（JH）和寿命之间的关系。生殖滞育的果蝇不产卵，当环境条件改善，产卵恢复，相对于野生型果蝇寿命被延长，在发生胰岛素样受体（InR）功能丧失突变后，产卵率降低，延长了寿命（中）。用 JH 来处理 InR 突变的果蝇，能够恢复其正常产卵（右），但这种治疗会缩短寿命。

小鼠寿命的基因调控

简单的有机体酿酒酵母和线虫已经证实了生殖、发育和寿命之间有联系。在更复杂的果蝇体内进行衰老和寿命的相关性探索也得到了相似的结论。现在我们把注意力转为常见的实验室小鼠。小鼠有 19 对常染色体和 2 对性染色体，载有 20.5 亿对碱基。目前，编码基因的数量是 21 839 个，约占整个碱基序列的 4%。

转基因小鼠的使用已极大地促进了我们对影响寿命的基因通路的理解。一般来说，使用转基因小鼠与酵母、线虫和果蝇在寿命研究中的结论是一致的。转基因小鼠发生可遗传的突变，对正常生长有重要作用的神经内分泌通路被抑制，这会导致其寿命比

野生小鼠明显变长。本节来探索这些研究的结果。首先，我们简要看看生物学家在辨别哪些基因会影响寿命，以及哪些基因可能在减慢老化和延迟衰老相关的疾病中有作用时所面临的挑战。

许多小鼠基因已被报道影响寿命

随着 DNA 重组技术的自动化和商业化，非遗传学家也能相对轻松地进行基因敲除和转基因工作。转基因小鼠在生物学研究方面起到了很大作用。30 ~ 40 个不同的基因已被确认对小鼠寿命有影响（表 5.4）。许多转基因小鼠已经被用来判断其影响寿命的基因和信号通路是否与在酿酒酵母、线虫、果蝇中发现的结果有关联。其他的转基因小鼠用来判断某个已知的基因在某种疾病过程中发挥作用，以及是否会影响寿命。

表 5.4　小鼠中的一些延长寿命的基因突变

基因或突变名称	功能或对表型的影响	突变类型	寿命近似增加量
Ames 侏儒（*df/df*）	缺乏生长激素，催乳素和甲状腺激素	正常饲养	40%[1]
FIRKO	脂肪特异性胰岛素受体	基因敲除	18%[1]
GHR/GP(也称 GHRKO)	生长激素结合蛋白（GP）与生长激素受体（GHR）结合	基因敲除	25% ~ 30%[2]
GPx4	谷胱甘肽过氧化物酶	基因敲除	10%[2]
$Irs1^{-/-}$	胰岛素受体底物	基因敲除	32%[1]（只有雌性，雄性无区别）
$Irs2^{-/-}$	胰岛素受体底物	基因敲除	18%[1]
PAPP-A	与妊娠有关的离子蛋白体 A；抑制 IGF-1 的结合	基因敲除	30% ~ 40%[1]
Snell dwarf(*Pit-1*)	和生长激素有关的转录因子	基因敲除	23%[1]
S6K1	核糖体蛋白激酶	基因敲除	17%[1]（只有雌性，雄性无区别）

1 平均和最长寿命；2 平均寿命。

近年来，对有关小鼠寿命的单基因影响的评估研究大量进行，这极大地促进了生物老年学的发展和进步。同时，它给理解和确定这个研究与寿命的相关性带来了巨大挑战。很多调查显示在动物体内将一个基因（转基因菌株）过度表达或将一个基因消除（基因敲除）可以延长寿命的研究没有遵循生物学的动物管理和使用标准（如第 2 章所讲）。这会导致用于进行统计分析的动物数量不足，只能在单一性别的动物身上进行研究，居住条件上不够细致，缺乏病理学数据。病理学数据的缺乏和不明原因的死亡给研究寿命和基因之间的相关性问题带来巨大的挑战。与寿命延长有关的所有基因也有高度的多效性，其中一个基因的过度表达或消除对免疫和疾病都有可能会有影响。例如，一项缺乏病理学数据的研究列举了 8 个敲基因小鼠和对照小鼠的表型差异。如果不明确疾病的原因和死亡的可能原因，我们无法判断基因是否通过可遗传的方式来影响寿命，也无法判断这些区别是否来源于衰老速率的改变和疾病防治的影响。

科学家们在研究基因突变小鼠身上基因与寿命的相关性问题时面临的另一个挑战是缺少重复的结果。通过反复实验来保证数据的准确性是进行科学研究的基础。没有重复的实验，得到的结果只能被认为是初步的。在这些短寿的有机体如酿酒酵母、线虫和果蝇等身上进行寿命研究的实验可以在几年内完成上百次，而且只需要比较少的空间投入和医疗支出。相比之下，在小鼠身上做两个有关寿命的实验就需要花将近 10 年的时间，在居住和饲养方面的花销超过 13 万美元，最常被使用的非转基因小鼠株（C57BL/G）的平均寿命为 26 ～ 28 个月，最长的寿命可多达 40 个月。将 C57BL/6 小鼠的某个基因突变会导致寿命大约增加 25%，这意味着最长寿命可达 50 个月（4 年）。另外，居住设备关系到寿命的研究，让小鼠居住在已设计好的、用于寿命研究的设备里，饲养每只小鼠的平均花费多达 400 美元。对于小鼠寿命的研究，需要 4 组，每组各 40 只（统计学家认为用于重要寿命研究实验所需的最少量），仅仅饲养费用就需 64 000 美元。

在寿命探究实验中，使用转基因小鼠所带来的方法上的问题不会降低其在生物老年学中的重要性，仅仅证明它们不太适合寿命相关的研究。很多转基因和敲基因突变株已经提供了衰老相关疾病的重要病理机制。然而这里我们关心的是寿命遗传，这与衰老相关疾病的过程有明显不同。因此，这里我们只讨论不影响某些特殊疾病、只能延长寿命的基因，并且有科学家已经将这种基因从小鼠或其他物种身上克隆出来。

胰岛素信号的降低将生长缓慢与寿命联系起来

回忆一下，将胰岛素 /IGF-1 样受体敲除的线虫和果蝇能够使生长或发育停滞，增长寿命。这些是很重要的结果，因为影响生长的胰岛素信号通路在进化的脊椎动物和无脊椎动物中普遍存在（表 5.5）。因此，抑制小鼠胰岛素信号能够延长寿命这一说法可能是正确的。

表 5.5　胰岛素对蛋白质代谢和生长的影响

功能	对生长的意义
增加细胞对氨基酸的吸收	增加氨基酸在蛋白质合成中的可利用性
增加 DNA 向 RNA 的转录速率	促进蛋白质合成
加快核糖体上 mRNA 的翻译速率	加快蛋白质的合成
抑制蛋白质分解代谢	阻止氨基酸从细胞内过度释放； 影响新蛋白的合成

敲除细胞内被用来编码信号蛋白和胰岛素受体的基因能够增加小鼠的寿命，在线虫和果蝇中也有类似的发现。像线虫和果蝇中敲基因结果一样，这两种基因突变小鼠比野生型小鼠小得多。这再一次说明滞后生长和寿命之间的密切关系。在一系列的调查中，编码一个主要的细胞内胰岛素受体结合**效应物**（effector，产生效应的底物），**胰岛素受体底物 1**（insulin receptor substrate，Ins1）的基因被敲除。在敲除基因的小鼠中，只能在雌性中观察到寿命增长。转基因小鼠寿命的性别差异是很常见的，其原因有待发现。

其他转基因小鼠因缺乏一个**脂肪组织**（adipose tissue）特有的编码胰岛素受体的基因（*FIRKO*，fat-specific insulin receptor knockout），表现出寿命延长，这又一次证明了胰岛素信号通路和寿命的密切关系。由于*FIRKO*小鼠的寿命延长（图5.33）也可能是由脂肪存储下降导致的，胰岛素除了具有促进生长的作用之外，还会增加葡萄糖进入脂肪细胞的量，只有很少的葡萄糖转换成脂肪，葡萄糖为复合甘油（甘油三酯主要成分，脂质储存形式）提供碳骨架，*FIRKO*突变体中脂肪组织缺乏胰岛素受体，所以这些小鼠只有有限的脂肪组织，这也就是它们体型小的原因。我们将在第9章和第10章学习肥胖对死亡率的影响，一个健康的体重能降低一个人患有许多衰老相关疾病的风险。

生长激素信号的降低将胰岛素样信号通路与寿命延长联系起来

由胰岛素或胰岛素样信号通路中断造成的体型减小和寿命延长在线虫、果蝇和小鼠中广泛存在。在哺乳动物中，胰岛素和胰岛素样信号通路对生长发育系统的控制有较大影响，包括能够促进脑下垂体分泌生长激素（图5.34）。因此，造成生长激素信号通路中断的突变会使小鼠的寿命增加。

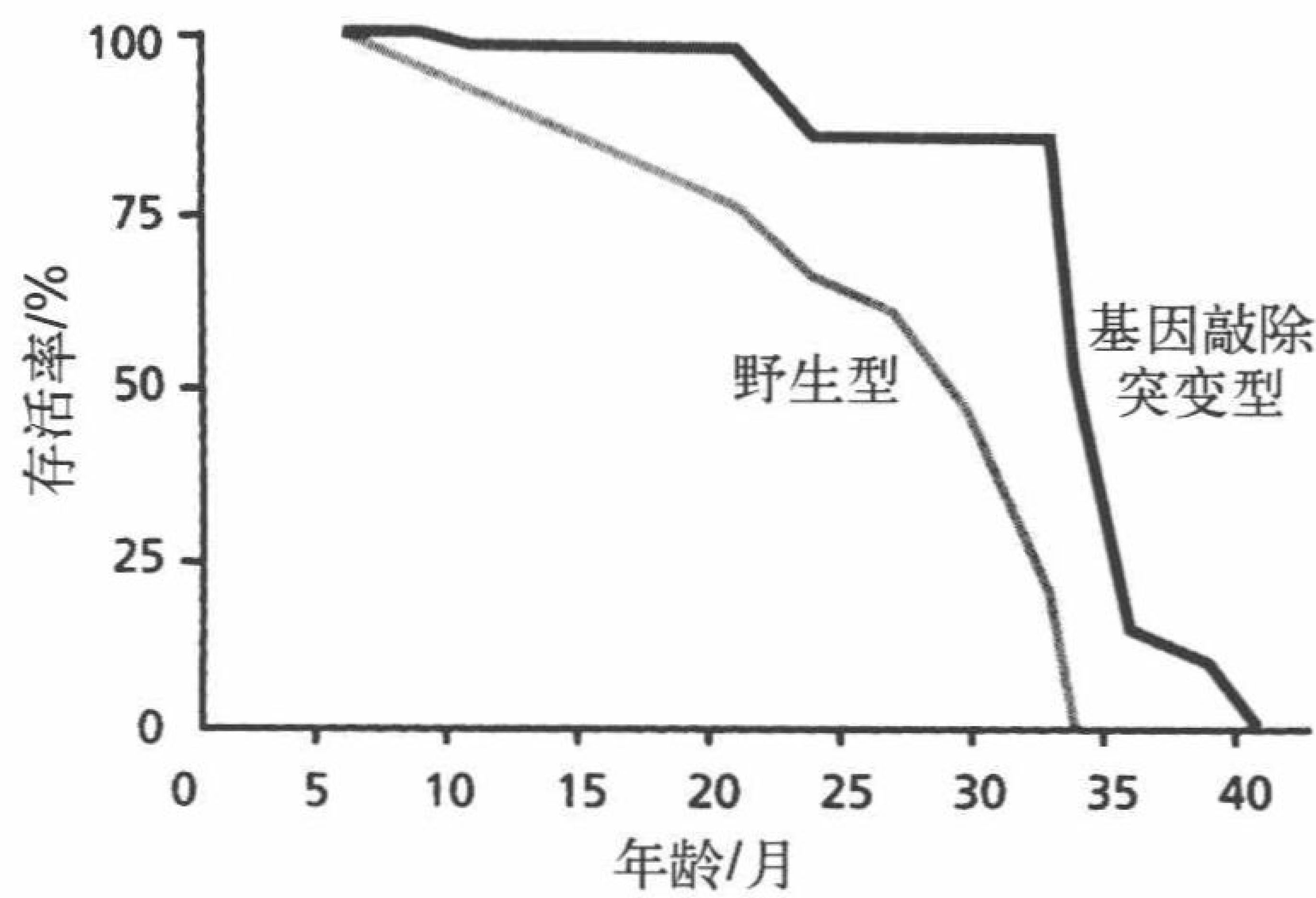


图5.33 胰岛素信号通路衰减能够延长寿命。野生型和*FIRKO*基因（表达脂肪细胞特异性胰岛素受体）敲除的雌雄小鼠的生长曲线。（来源于M.Bluher, B.B.Kahn, and C.R. Kahn, Science 299: 573-574,2003. 经过AAAS许可）

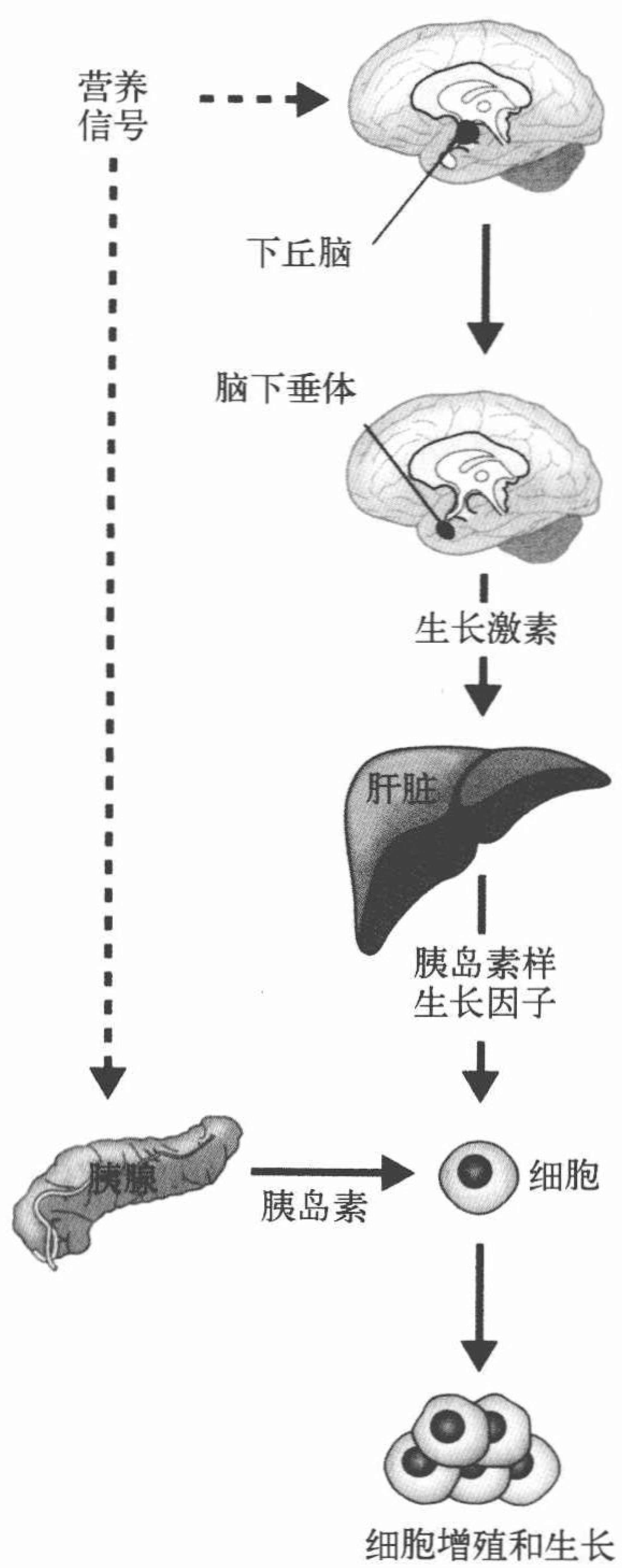


图5.34 简要描述在哺乳动物体内的生长激素/胰岛素样分子信号通路。下丘脑将信号传递给位于下丘脑下部的垂体，促进其分泌生长激素。生长激素促进肝脏分泌胰岛素样生长因子1（IGF-1），并且这个因子会作用于全身的循环中。同时，营养信号促进胰腺分泌胰岛素参与全身的循环。胰岛素和胰岛素样生长因子共同促进有丝分裂和组织的生长。

三个侏儒突变体——Ames 侏儒鼠、snell 侏儒鼠（*Pit-1*）和 GHR/GP 突变鼠（也叫 GHRKO，其生长激素受体基因被敲除）都能使细胞内生长激素信号中断，这就造成比野生型更小的体型但寿命延长的现象（图 5.35 和图 5.36）。Ames 侏儒鼠和 snell 侏儒鼠的突变具有高效性，造成生长激素、催乳素和甲状腺激素在血液中浓度降低。GHR/GP 突变体没有引起其他激素的变化，但与 Ames 侏儒鼠和 snell 侏儒鼠一样，其血液中 IGF-1 浓度降低。

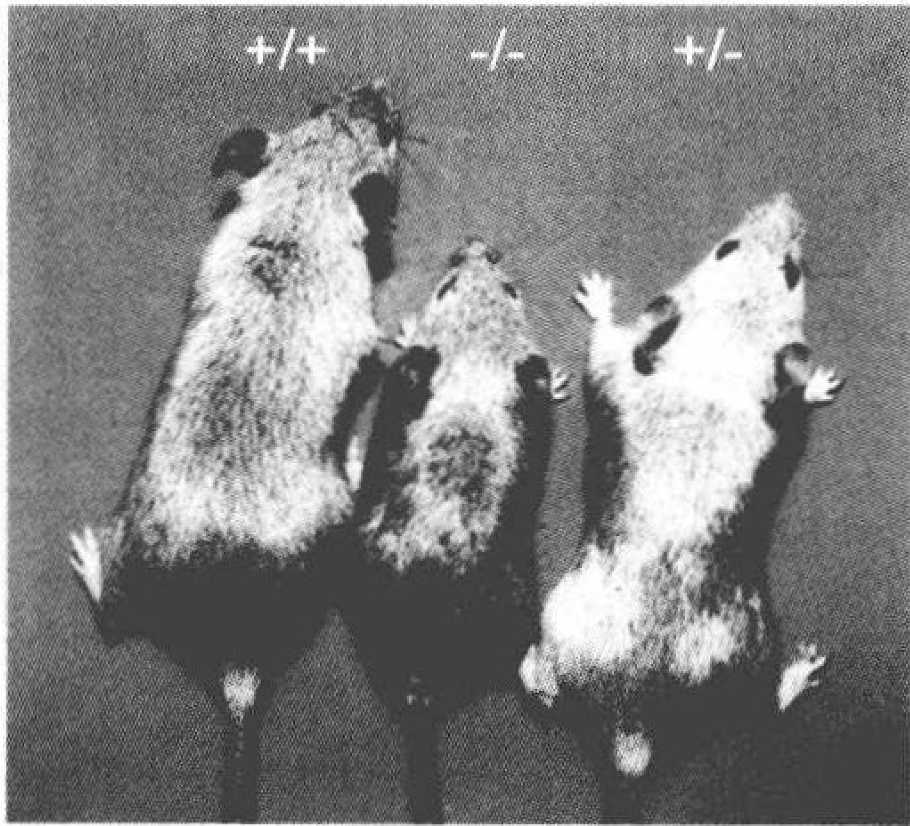
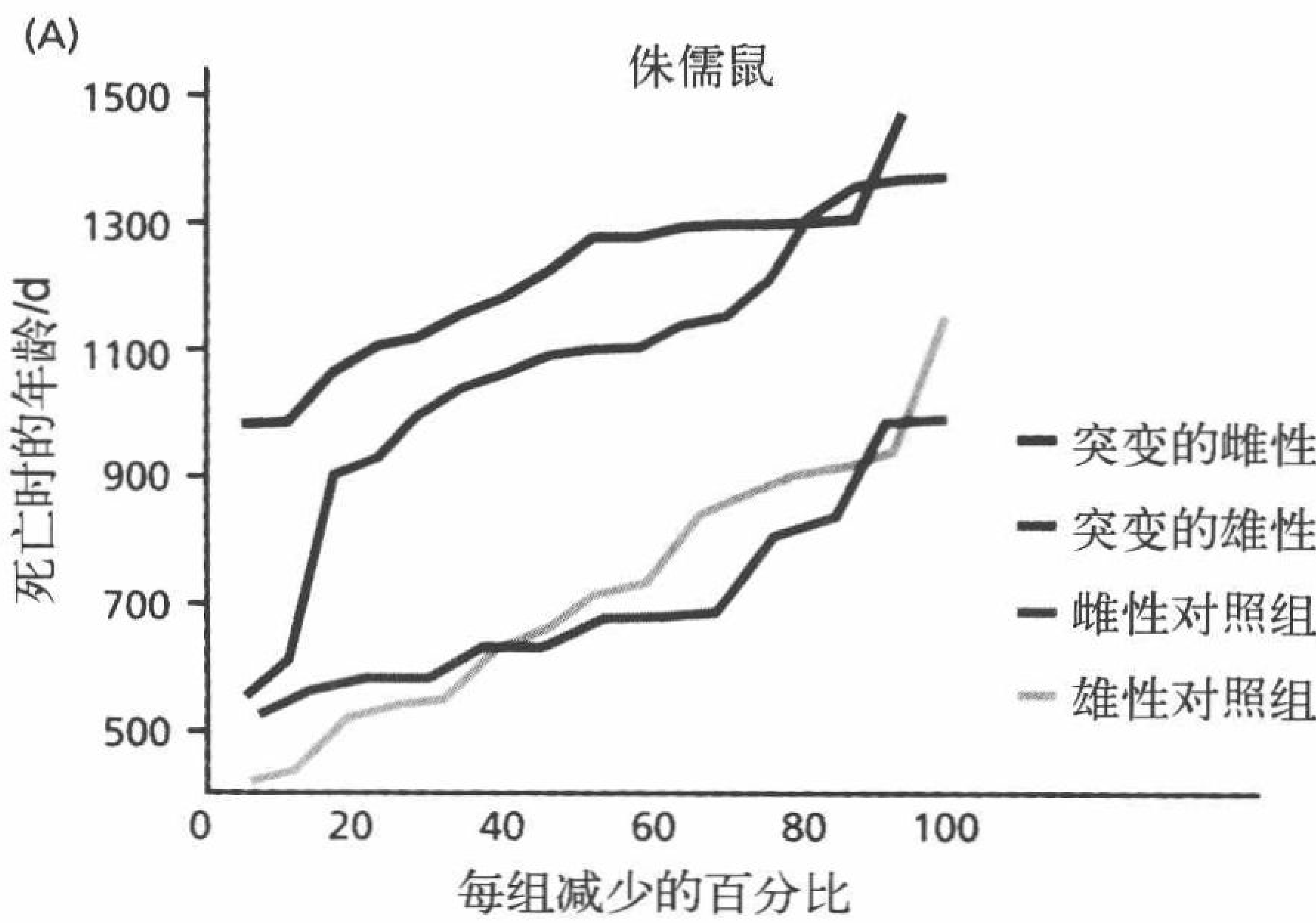
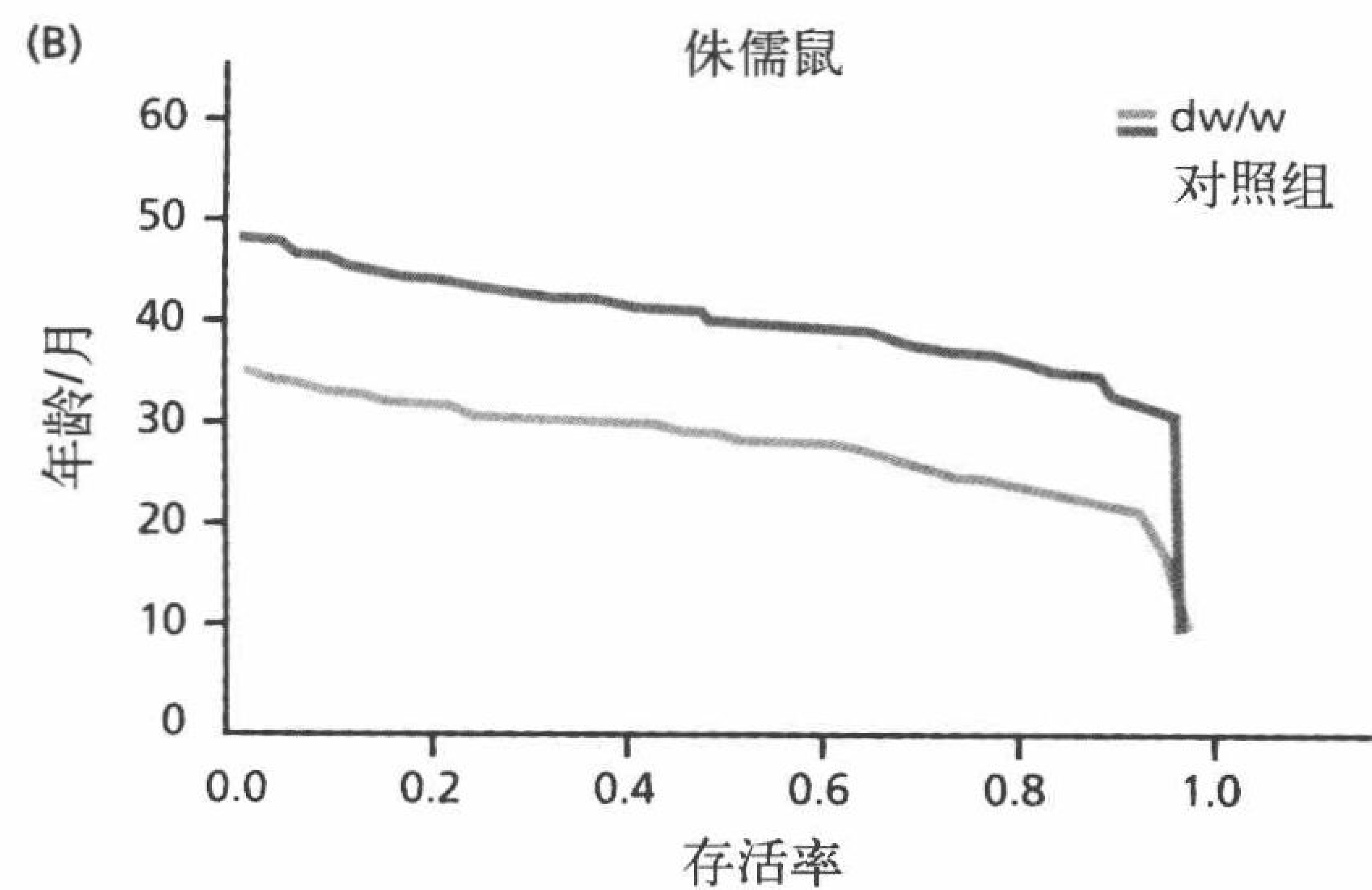


图 5.35 GHR 与 GP 基因双敲除小鼠与野生型小鼠及杂交鼠之间的比较。结果显示基因双敲除小鼠比正常小鼠或者杂交鼠的体积更小。这种在体型上的差异与在其他侏儒鼠身上看到的差异类似，如 Ames 小鼠和 snell 小鼠。（来源于 K.T. Coschigano 等，内分泌学 141:2608-2613,2000. 经过 AAAS 许可）





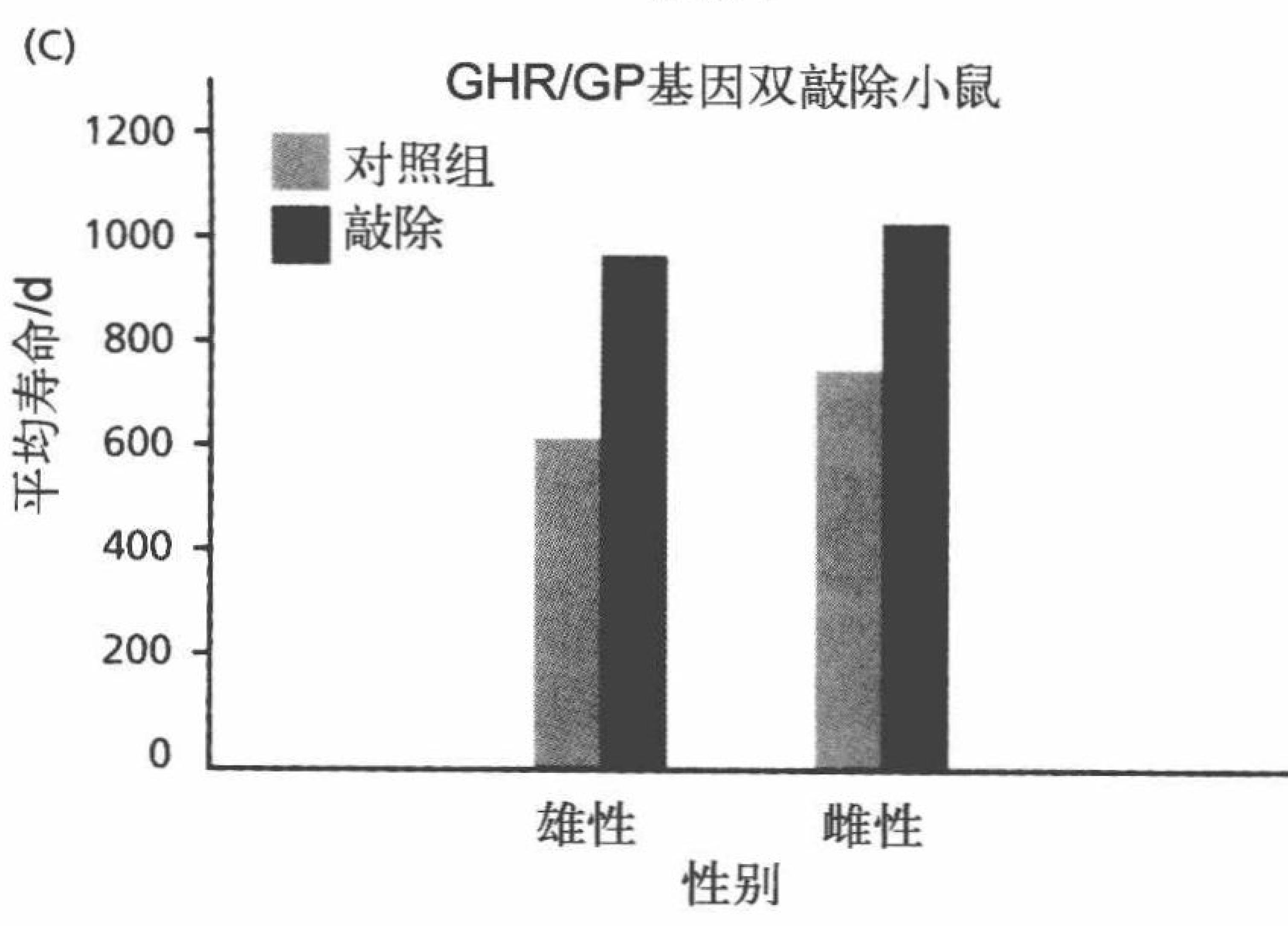


图 5.36 三种侏儒鼠的寿命。Ames 侏儒鼠（A）、Snell 侏儒鼠（B）和 GHR/GP 突变鼠（C）。在 Ames 侏儒鼠和 GHR/GP 突变鼠中发现雌性明显比雄性寿命更长。对于 snell 侏儒鼠，只分析了雄性鼠。（图 A 来源于 H.M. Brown-Borg 等，Nature 383:33,1996. 经过 Macmillan 出版社的许可；图 B 来自于 K. Flurkey 等，Proc. Natl Acad. Sci.U.S.A. 98:6736-6741,2001. 经过 PNAS 的许可；图 C 数据来源于 K.T. Coschigano 等，内分泌学 141: 2608-2613, 2000. 经过内分泌学会许可）

看来侏儒突变会延缓衰老，推迟某些年龄相关疾病的发生，例如，胶原蛋白变性所需时间被证明可以标志小鼠的老化情况。这是因为，尾部的胶原蛋白一旦合成，就终生留在那里，随时间的推移很难发生变性（原因在第 8 章详细解释）。因此，胶原蛋白越容易被变性，那么从生物学角度来讲就越年轻。19 个月大的 *Pit-1* 对照小鼠中胶原蛋白变性所需时间是突变体的 4 倍；此外，肿瘤的发病率在野生型和侏儒突变鼠中几乎相同；突变体的平均年龄明显更大些。对于任何一个年龄，侏儒突变体从生物学角度看，显得更年轻些。虽然寿命延长推迟了年龄相关的功能丧失，但是其中的机制还需确认。这些突变能够提供给生物老年学家一个同时研究寿命（遗传的）和衰老（随机的）的方法。

小鼠中证实寿命的基因调控对人类衰老有一定意义

作为生长激素或胰岛素样信号通路被抑制的转基因小鼠，寿命明显延长，这个结论是很重要的，因为这表明存在一个非常保守的影响寿命的机制。众多实验结果一致证明了这样一个以进化为基础的假设：寿命是成长过程中为了保证生育期的存活率而进行基因选择后体现出来的。小鼠的实验结果也证实了一些其他对于生物老年学和人类衰老研究至关重要的结论。例如，一个单基因突变能影响哺乳动物的寿命。然而突变如何增加寿命的详细机制还需进一步研究，但人类衰老的速率在基因水平上能够清楚地被得到。在未来，人们很可能会研究针对特定基因通路进行调节的药物，这有可能改变人类的衰老速率。

小鼠的实验结果也证实寿命延长是受神经内分泌调控的，这是一个对人类有重大意义的发现。某种程度上，人类作为一个成功的物种，体现在我们能够在各种环境中生存和成长。在艰难的压力条件下，人们能够生存下来是神经内分泌系统高度整合的结果。神经系统在环境的刺激下能识别诱导因素，从而促进激素的分泌以适应环境——那就是神经内分泌系统。例如，当小孩们吃饭后，营养素被吸收到血液中，营养素浓度的增大会通知时刻准备作出反应的大脑，大脑通知其他的组织分泌诱导有丝分裂和组织增长的激素——这就是生长。我们已经看到，中断这个通路是如何影响衰老和寿命的。可以肯定的是，其他的神经内分泌系统也会有类似的效果。

还要强调关于寿命基因调控的最后一点，虽然高度保守的生长激素 / 胰岛素样信号通路一直是本章重点，但它不是唯一能够延长寿命的通路，从简单到复杂，在真核细胞中的描述反映了在生物遗传研究中良好的科学方法是很重要的。其他保守的通路当然也与寿命有关。为了发现这些通路，必须按照我们之前研究生长激素 / 胰岛素样信号通路中使用的方式去完成。也就是说，通过在短寿命物种中挑选出长寿突变体，然后按照进化理论扩展到更长寿的哺乳动物中去。

核心概念

- 信使核糖核酸（mRNA）是转录的最后产物，能从核里释放进入细胞质，它只

包含和 DNA 的外显子互补的核苷酸，能够编码蛋白的基因。

- 在基因密码中，三个连续的核苷酸（叫密码子）准确对应一个氨基酸。
- 生产蛋白质过程中每次只增加一个氨基酸。当在 mRNA 上读取到终止密码子（UAA、UAG 或 UGA）时，肽链合成过程完成。
- 组蛋白乙酰化，组蛋白末尾上的某个氨基酸被乙酰化，打开了紧紧包裹的组蛋白，以便增强子位点和 DNA 启动子区暴露出来。组蛋白去乙酰化酶能够去除乙酰基，抑制基因表达。
- 一个基因能够快速地自动被克隆的过程称为聚合酶链反应（PCR）。一旦一个基因被克隆了，可以通过密码子的对应关系，从核苷酸序列中得知该基因的功能。这个过程已经可以被自动化。
- 功能未知的一个基因片段能被用荧光染料标记出来，注射到细胞、组织或整个有机体中来确定基因表达发生的地点和时间，这种方法叫原位杂交。
- 在复杂的真核细胞中可以通过移除这段基因或者扩增这段基因来判断这段基因的功能。该基因被去除的突变体叫基因敲除，一个带有一段基因的额外复制品的突变体被称为转基因突变。
- 出芽酵母经过 20 ～ 30 个周期后会出现死亡，能作为研究细胞复制衰老的模型被使用。当环境条件不适合繁殖时，出芽酵母也能进入一个稳定期。这个稳定期可以用于研究程序性衰老。
- 酵母体内的基因沉默被证明是延长寿命的重要机制，一些其他基因的沉默已被确定与环境中低水平食物条件有联系。
- 线虫有延长发育和延缓繁殖的机制，线虫在不适合繁殖的环境中能够以永久性幼虫的形式，即“多尔”状态（dauer）存活好几个月。当环境条件改善后，线虫重新进入幼虫生长阶段，发展成具有繁殖能力的成虫。
- 生物老年学家也确定了两种与“多尔”状态形成有关的基因（*age-1* 和 *daf-2*），它们也能够延长寿命，两种基因能够编码出高度保守的蛋白质。
- *Daf -2* 的弱性突变能够延长寿命，并且不抑制繁殖。
- 线虫体内的时钟基因（*clk-1*）也能延长寿命。由于 *clk-1* 基因具有多效性，使研究寿命延长的潜在机制变得困难，因为 *clk-1* 能够调节线粒体的很多功能，被普遍认可的是基因和寿命之间联系通常是与能量输出有关的。
- 果蝇中几种基因已被确认影响衰老和寿命。一般来说，这些基因编码的蛋白质具有能够帮助细胞抵御导引起细胞损伤和死亡的压力。
- 长寿的果蝇突变体——*Methuselah*（*mth*）转基因突变体能够延长寿命，并且明显提高了抗逆能力。*Mth* 基因（长寿基因）的克隆结果显示与 G 蛋白偶联受体基因具有同源性。
- 在果蝇的 *chico* 突变株中，胰岛素受体底物（CHICO）的表达功能丧失。这个 *chico* 基因与线虫中描述的 *daf -2* 基因是高度同源的。
- *chico* 果蝇的寿命延长与神经内分泌机制产生的生长停滞有关系。保幼激素缺乏是 *chico* 果蝇的一个表现型，而这种激素对于生长和发育是必需的。

- 抑制胰岛素样信号通路能够延长寿命，这在小鼠身上已经被证明了。这些突变体寿命的延长与生长激素 / 胰岛素样信号通路被中断造成的发育不良有关的。
- 从简单到复杂的真核细胞，影响寿命的基因具有保守性，这对研究人类衰老有许多启示，包括：①单一的基因突变就能够影响寿命；②寿命至少部分反映出是受神经内分泌系统调节的；③一定存在其他与寿命相关的基因通路，这还有待发现和阐明。

讨论问题

Q5.1 细胞常常需要为应对变化着的细胞内环境而进行蛋白质快速合成，简单列举和叙述有助于蛋白质快速合成的因素。

Q5.2 你已做过这样的实验，证明了抑制基因表达是通过某些固定的机制，你也知道这个抑制发生在阻遏蛋白出现时，然而，阻遏蛋白并不是通过阻止激活蛋白与增强位点结合来发挥阻遏作用的，那么请推测阻遏蛋白是怎样来抑制基因表达的，简单解释该过程。

Q5.3 作为一个老年学药物专家，你已注意到身材矮小的患者会过早衰老的迹象，这种加快的老化同时发生在几个器官中，假设体型和老化速率之间的关系可能受基因的调控，描述一下你将采取哪些步骤来证明控制身高的基因是否与寿命有关。

Q5.4 酿酒酵母已经进化出两个延长繁殖期的策略，简单叙述这两种策略，为什么这两个策略使酵母成为进行寿命和遗传研究的实验模型？

Q5.5 解释为什么“减少对出芽酵母的食物供给能够增加它的寿命。”

Q5.6 线虫的研究对农民来说非常重要，因为线虫是靠生活在土壤里的某种细菌来生存的。当捕食这种细菌时，线虫会间接损害植物根的生长。根据本章学过的内容，提供阻止线虫造成这种损害的一个方法。

Q5.7 简单解释为什么用 *daf-2* 弱突变（与基因敲除突变作对比）来证明这条通路对整体的生物老年学的重要性。

Q5.8 长寿基因（*mth* 基因）通过保护动物免受外来环境的压力来延长果蝇的寿命，其他的物种是否也有类似的延长寿命的机制？简要讨论这个发现的重要性。

Q5.9 对于 *Irs1* 或 *Pit-1* 基因敲除后的小鼠都表现为身材矮小，尽管这两种突变是发生在基因组的不同位置，而且两个基因有不同功能，简要解释为什么这两种不同的基因都会导致侏儒鼠。

Q5.10 本章强调了在基因研究中，确定影响寿命基因的方法是非常重要的，列举从酵母到小鼠中已被证实能够延长寿命的高度保守的信号通路。为什么要用某些特殊的实验动物模型来研究寿命？

补充阅读

真核生物基因表达概述

Alberts B, Bray D, Hopkin K, et al. (2010) Essential Cell Biology New York: Garland

Science, pp 231-267.

Watson JD (1968) The Double Helix: A Personal Account of the Discovery of the Structure of DNA. New York: Simon and Schuster.

基因表达的调控

Alberts B, Bray D, Hopkin K, et al. (2010) Essential Cell Biology. New York. Garland Science, pp 269-296.

Carroll SB (2005) Endless Forms Most Beautiful. New York: WW Norton and Company.

Jacob F & Monod J (1961) Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J Mol Biol* 3:318-356.

Kornberg RD (2007) The molecular basis of eukaryotic transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:12955-12961.

在生物老年学研究中分析基因的表达

Alberts B, Bray D, Hopkin K, et al. (2010) Essential Cell Biology. New York: Garland Science, pp 327-362.

Mullis KB (1990) The unusual origin of the polymerase chain reaction. Sci Am 262(4):56-61, 64-65.

Park SK & TA Prolla (2005) Lessons learned from gene expression profile studies of aging and caloric restriction. *Ageing Res Rev* 4.55-55.

Shalon D, Smith SJ & Brown PO (1996) A DNA microarray system for analyzing complex DNA samples using two-color fluorescent probe hybridization. Genome Res 6:639-645.

酿酒酵母寿命的基因调控

Goffeau A, Barrell BG, Bussey H, et al. (1996) Life with 6000 genes. *Science* 274:546, 563-567.

Jazwinski SM, Chen JB & Sun J (1993) A single gene change can extend yeast lifespan: the role of Ras in cellular senescence. *Adv Exp Med Biol* 330-45-53.

Kaeberlein M (2010) Lessons on longevity from budding yeast. *Nature* 464:513-519.

Sauve AA, Wolberger C, Schramm VL & Boeke JD (2006) The biochemistry of sirtuins. *Annu Rev Btochem* 75-435-4655.

Sinclair DA & Guarente L (1997) Extrachromosomal rDNA circles-a cause of aging in yeast. *Cell* 97-7033-7042.

线虫寿命的基因调控

C.elegans Sequencing Consortium (1998) Genome sequence of the nematode C.elegans a platform for Investigating biology. *Science* 282:2012-2018.

Friedman DB & Johnson TE（1988）A mutation In the age- gene in Caenorhabditis

elegans lengthens life and reduces her-maphrodite fertility. *Genetics* 118:75-86.

Guarente L & Kenyon C (2000) Genetic pathways that regulate ageing in model organisms. *Nature* 408.255-262.

Johnson TE (2008) Caenorhabditis elegans 2007. the premier model for the study of aging. *Exp Gerontol* 43:1-4.

Kenyon C, Chang J, Gensch E, et al. (1993) A C.elegans mutant that lives twice as long as wild type. *Nature* 366:461-464.

Lakowski B & Hekimi S (1996) Determination of life-span in Caenorhabditis elegans by four clock genes. *Science* 272:1010-1013.

Riddle DL, Blumenthal T, Meyer BJ & Priess JR (eds) (1997) C. elegans II, 2nd ed. Cold Spring Harbor, NY: Cold Sprin. Harbor Laboratory Press.

Tissenbaum HA & Johnson TE (2008) In Molecular Biology of Aging (Guarente L, Partridge L & Wallace DC eds) Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, pp 153-183.

van der Horst A & Burgering BM (2007) stressing the role of FoxO proteins in lifespan and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:440-450.

果蝇寿命的基因调控

Adams MD, Celniker SE, Holt RA, et al. (2000) The genome sequence of *Drosophila melanogaster.Science* 287:2185-2195.

Clancy DJ, Gems D, Harshman LG, et al. (2001)Extension of life-span by loss of CHICO, a Drosophila insulin receptor substrate protein. *Science* 292:104-106.

Lin YJ, Seroude L & Benzer S (1998) Extended life-span and stress resistance in the *Drosophila* mutant methuselah. *Science*282:943-946.

Orr WC & Sohal RS (1994) Extension of life-spanby overexpression of superoxide dismutase and catalasein *Drosophila melanogaster*. *Science* 263:1128-1130.

Sun J & Tower J (1999) FLP recombinase-mediated induction of Cu/Zn-superoxide dismutase transgene expression can extend The life-span of adult *Drosophila* melanogaster flies. *Mol Cell Biol* 19:216-228.

Tatar M, Kopelman A, Epstein D, et al. (2001) A mutant Drosophila Insulin receptor homolog that extends life-span and impairs neuroendocrine function. *Science* 292:107-110.

小鼠寿命的基因调控

Barbieri M, Bonafe M, Franceschi C & Paolisso G (2003) Insulin/ IGF-signaling pathway: an evolutionarily conserved mechanism of longevity from yeast to humans. *Am J Physiol Endocr Metab Physiol* 285:E1064-1071.

Bluher M, Kahn BB & Kahn CF (2003) Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science* 299:572-574.

Brown-Borg HM, Borg KE, Meliska CJ & Bartke A (1996) Dwarf mice and the ageing

process. *Nature* 384:33.

Coschigano KT, Clemmons D, Bellush LL & Kopchick JJ (2000) Assessment of growth parameters and lifespan of GHR/BP gene-disrupted mice. *Endocrinology* 141:2608-2613.

Flurkey K, Papaconstantinou J, Miller RA & Harrison DE (2001) Lifespan extension and delayed immune and collagen aging in mutant mice with defects in growth hormone production. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:6736-6741.

Ladiges W, Van Remmen H, Strong R, et al. (2009) Lifespan extension in genetically modified mice. *Aging Cell* 8:346-352.

Selman C,Lingard S, Choudhury AI, et al. (2008) Evidence for lifespan extension and delayed age-related biomarkers in Insulin receptor substrate 1 null mice. *FASEB J* 22-807-818.

（李忠持 赵 森 译）

第6章 植物衰老

“衰老固然令人难过，但成熟却是件好事”

——Brigitte Bardot，演员（1934—）

植物是首批适应陆地生活的多细胞生物体之一，其数量超过了地球生物总量的90%。植物通过光合作用为我们的生存环境提供氧气，与此同时它们吸收动物的呼吸代谢产物二氧化碳。我们所有的食物，包括动物制品，究其根源都来自植物。只有植物拥有将无机物与有机物联系在一起的能力，它们利用光微粒（光子）中的能量来合成养料。植物的衰老及死亡对于我们土壤的健康（堆肥），以及植物的次生代（种子）影响巨大。植物衰老对我们的日常生活乃至整个地球的生态环境都有着重大影响，而这些通常并不为以动物为中心的人类所注意。

让我们用一个熟悉的例子来了解植物衰老对地球生态环境的影响。想象一下玉米生长周期中的不同时期：在这个周期中的大部分时间，玉米都会按照通常植物生长的步骤进行——种子萌发，植株生长，果实成熟。所有这些过程都在植株还是绿色的时候发生。到了收获的季节，玉米茎秆外观迅速改变。由于光合作用的衰减，叶片开始变为金黄色。你可能意识到当叶片快要枯萎的时候，玉米穗仍在逐渐生长直至成熟，更重要的是，玉米粒之所以能够成熟就是因为有叶片枯萎帮助。也就是说，通过分解自体的有机成分并将这些分解后产生的养分转移至生殖器官，枯萎的叶片成为了下一代玉米的生命之源。

生长季结束时，叶片开始从玉米茎上脱落。叶片的**脱落**（abscission）——这种受调控并且有目的性地从茎秆脱离的过程（就像果实和花那样），几乎与种子发育的结束同时发生。种子的成熟标志着植物本身经历了一个重要转变，曾经作为种子发育能量来源的叶片，现在成为一个从其他植物器官收集养分的容器。接着，叶片开始为下一年的作物做准备，脱落的叶片将会被降解（变成堆肥）并将含氮、碳（和其他）元素的分子释放回土壤之中。叶片变成的肥料维持了土壤的养分，从而使得来年的作物可以生长。如果植物的衰老没有发生，土壤中的养分很快就会消耗殆尽，来年将不会再有作物的生长——那样的话，动物圈也将受到影响。

这一章我们关注植物衰老。我们将会以基础植物生物学、生理学作为开始，重点强调有关衰老的话题。然后我们将会推究植物衰老的机制及引发植物衰老的因素。

基础植物生物学

在某种程度上，植物的基础生物过程与动物相比并没有很大不同。植物的各项功

能依旧遵循化学、物理学法则，并且它们和动物使用相同的转录、翻译、细胞转运和能量产生系统。与此同时，植物在进化方面也同样受制于影响动物的进化力量——适应周围环境。因此，在这一节中，我们主要集中在植物生物学与动物生物学不同的地方。

植物细胞有细胞壁、中央液泡及色素体

植物细胞区别于动物细胞的三个典型结构为：细胞壁、色素体及中央液泡（图 6.1）。**细胞壁**（cell wall）分为两类，即初生细胞壁和次生细胞壁。**初生细胞壁**（primary cell wall）与植物细胞内其他部位一同发育，一般较薄且有弹性、易伸缩。初生细胞壁可伸缩的特性使得细胞在一定条件下可以生长和伸长，这一过程对整个植株的生长都很重要。细胞间的交流及分子交换通过初生细胞壁上一些微小的、类似通道的结构来实现，这些结构称为**胞间连丝**（plasmodesmata；singular，plasmodesma）。

次生细胞壁（secondary cell wall）主要存在于含**木质部**（xylem）结构（由死细胞构成的木质导管系统）的植物中，在植物细胞死亡并丧失其内部细胞器后会尤其明显。这层细胞壁相比初生细胞壁更厚且硬度更大。对于许多植物而言，次生细胞壁起着支撑结构的作用。这两种类型的细胞壁均位于细胞膜磷脂双分子层（原生质膜）外侧，由**纤维素**（cellulose）构成（纤维素是由许多葡萄糖单体组成的线性链状分子）。

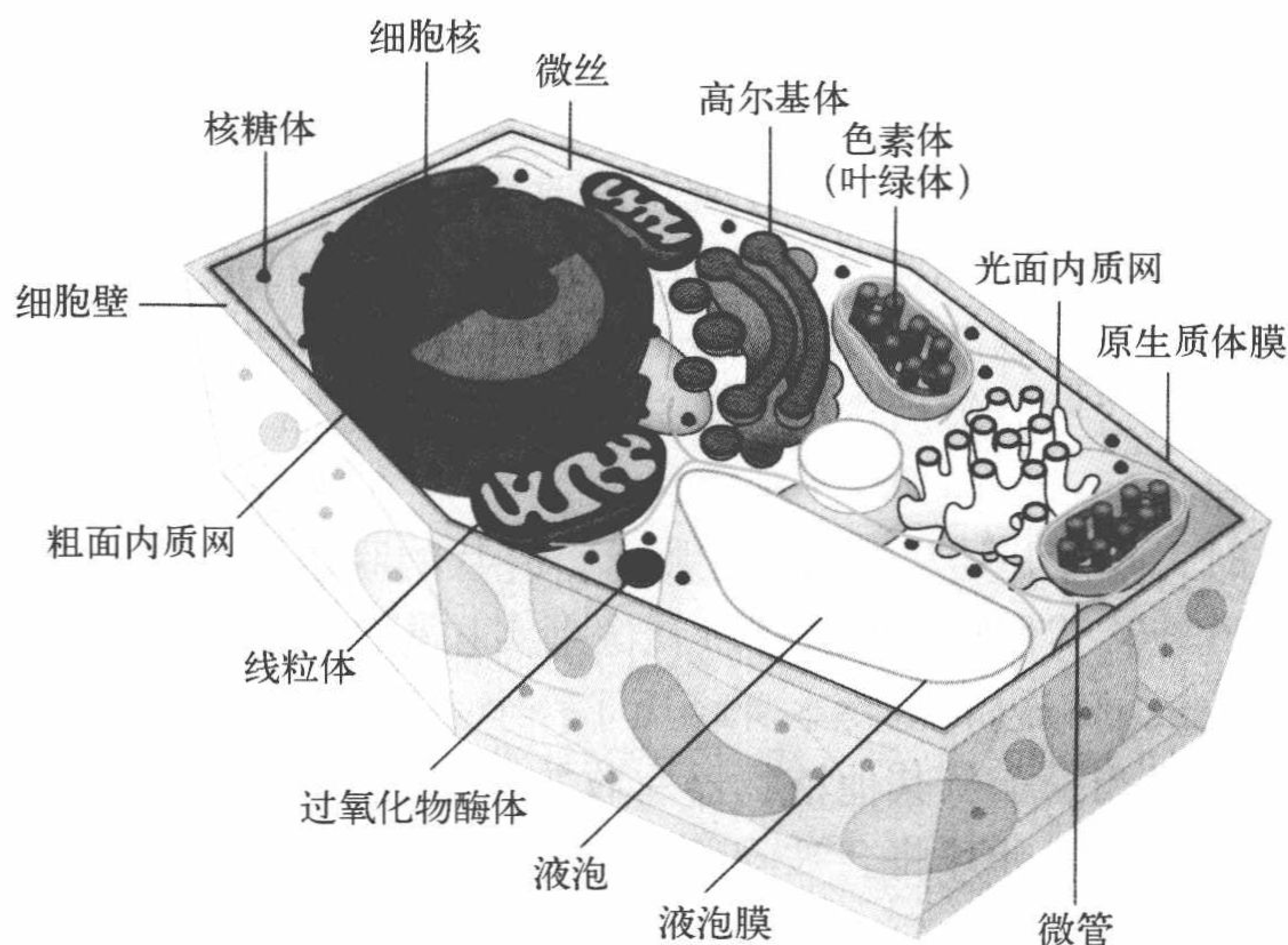


图 6.1 植物细胞的显微模式图。

中央液泡（central vacuole）是一个充满盐溶液的结构，它由具有半透膜特性的液泡膜包裹。当对初生细胞壁施加或移除压力时，中央液泡的体积会发生变化，因此对初生细胞壁施加压力的变化会导致细胞大小的改变。这些由液泡介导的细胞体积的变化与植物的生长和健康状况有很重要的关系。由于植物不能移动并且具有初生维管系统，每一个细胞都需要一个较大的表面积来增加其吸收水分、矿物质、CO_2 及光的能力。然而，决定细胞能量需求和细胞大小关系的物理学法则（体积与表面积之比），又称**标**

度律（allometricscaling），限制了细胞在高效地为细胞质提供行使功能所需要的营养成分时所能达到的大小。因此，植物是通过改变液泡中液体体积来改变其细胞表面积的。一个典型的中央液泡约占整个细胞体积的50%，但是它最大可以扩大至占据总体积的95%。植物在缺水条件下引起的萎蔫现象即是液泡失水的表现。

液泡还有一些其他功能，包括储存细胞日常代谢所需的可溶性物质。液泡中含有色素，使得植物的花朵呈现出不同的颜色。同时，液泡还是**自噬系统**（autophagic system），即细胞消化系统中的一个成员，它含有消化各种“旧的”细胞成分所需要的酶，并且可将这些消化产物转移至植物的次生维管系统——**韧皮部**（phloem）。

色素体（plastid）是在植物原生质体中发现的主要细胞器。它们为植物合成和储存光合作用所需的化学物质提供场所。色素体具有双层膜结构和一个膜间隙，化学反应就在这些结构处发生。**白色体**（leucoplast）是没有颜色的色素体，可以储藏淀粉和油类物质。**色质体**（chromoplast）储存叶绿素以外的色素。例如，番茄中的色质体含有红色色素叶黄素，胡萝卜中的色质体含有橙黄色色素胡萝卜素——**一种类胡萝卜素**（carotenoid chloroplast）。色素体中的第三类**叶绿体**（chloroplast），包含了绿色色素叶绿素，是光合作用的场所（图6.2）。

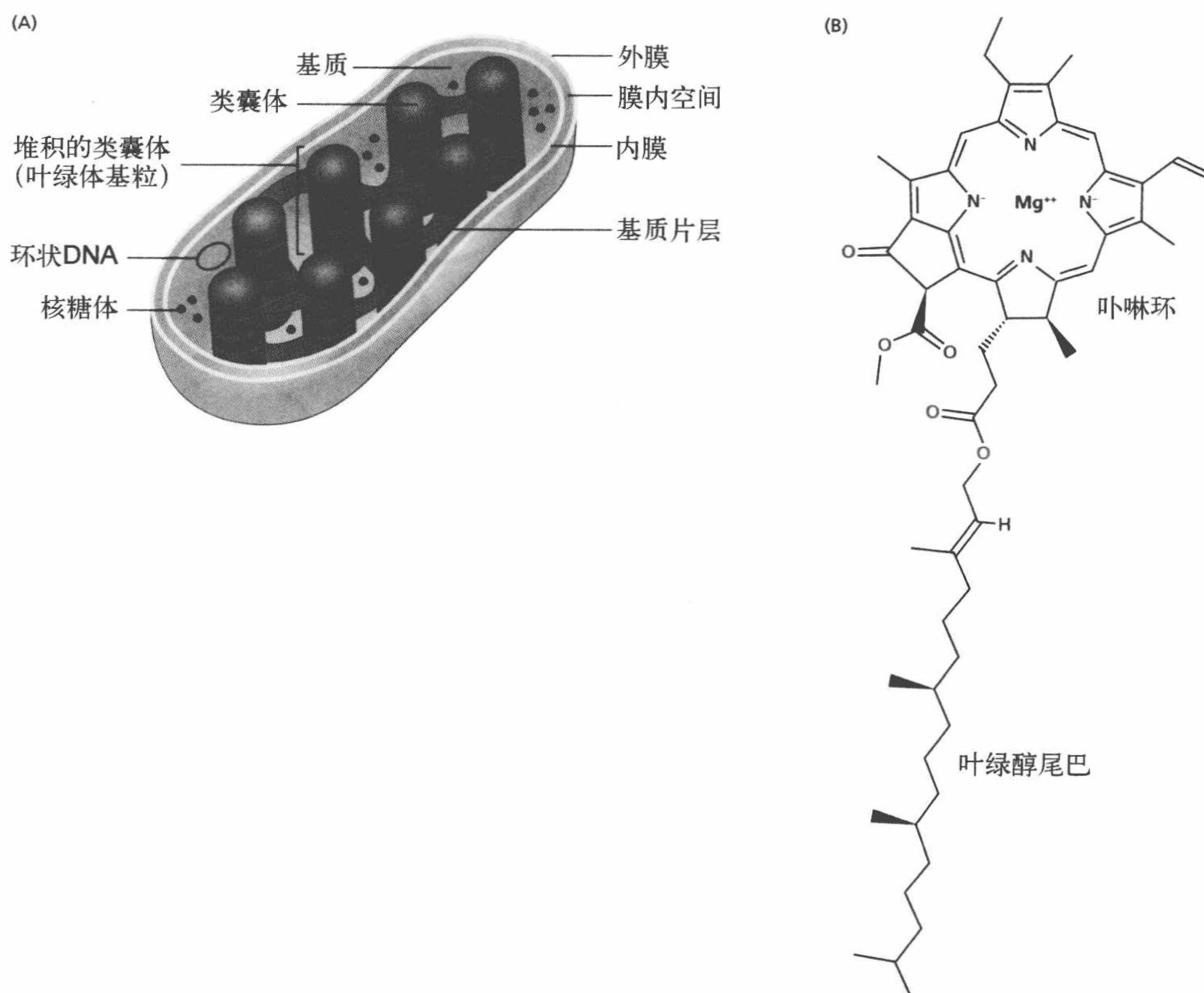


图6.2 叶绿体以及叶绿素结构。（A）叶绿体具有双层膜结构，其内部基质为液体状态。类囊体有序地堆积在一起形成基粒。由于其中含有高浓度的叶绿素，叶绿体呈现绿色。（B）叶绿素的“头部”由卟啉环构成，环中心的位置为一个镁离子。紧连着头部的是一个碳氢化合物“尾巴”，叫做叶绿醇尾巴，它可以同类囊体膜上的蛋白相互作用。叶绿体及叶绿素的降解在植物衰老中是很重要的步骤。

叶绿体——光合作用场所

与动物不同的是，植物通过自身内部制造养料为自己提供能源，这一过程称为**自养**（autotrophy）。植物代谢需要的主要能源形式为葡萄糖和果糖，它们可以通过叶绿体的**光合作用**（photosynthesis）来合成（图 6.3）。光合作用合成的葡萄糖和果糖结合在一起能形成蔗糖，蔗糖通过韧皮部被运输到植物的其他器官中，重新转化为葡萄糖和果糖并用于提供能量。

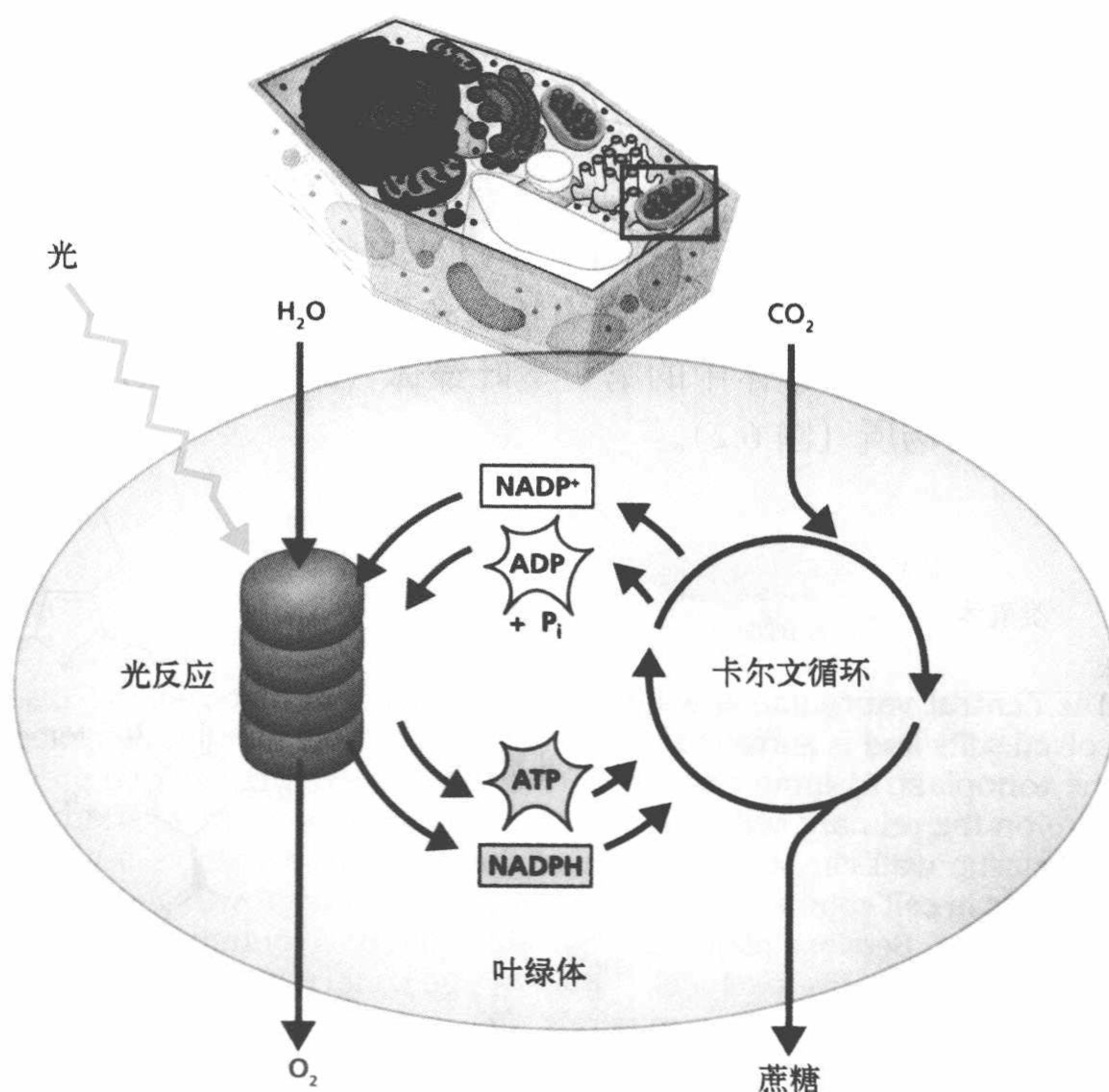


图 6.3　光合作用概述。光合作用是利用光能和更简单的前体合成葡萄糖的过程，以光反应开始（见图 6.4），发生于叶绿体的类囊体膜上。光反应使用太阳能产生 ATP 和 NADPH。水被光能氧化，释放 O_2 至大气中。与此同时，从大气中吸收的 CO_2 通过一系列在基质中的反应（卡尔文循环或者暗反应）转化为蔗糖（见图 6.5）。蔗糖被转运出细胞并通过韧皮部运往植物的其他器官。

光合作用在习惯上被分为两个阶段：**光反应阶段**（light reaction，光合作用的“光照”阶段）和暗反应阶段，又称**卡尔文循环**（Calvin cycle，光合作用的“合成”阶段）。后者以描述这一通路的科学家梅尔文·卡尔文（1911—1997）命名。光反应阶段包含两个相关联的光反应（图 6.4）。两个反应都将太阳能转化为化学能。附着在叶绿体类囊体膜蛋白上的叶绿素捕获光子，激发电子至更高的能级。被激发的电子氧化水，引起氢原子和氧原子的分离；氧气便被释放到大气当中。由氧化反应产生的质子促进了 ATP 的形成，这一过程与线粒体内发生的一种与呼吸相关的氧化磷酸化作用十分相似（见第 4 章）。新合成的 ATP 是驱动暗反应的能量来源。在另一个依赖光的反应中，被激发的电子为 $NADP^+$ 向 NADPH 的转化提供能量（图 6.4）。

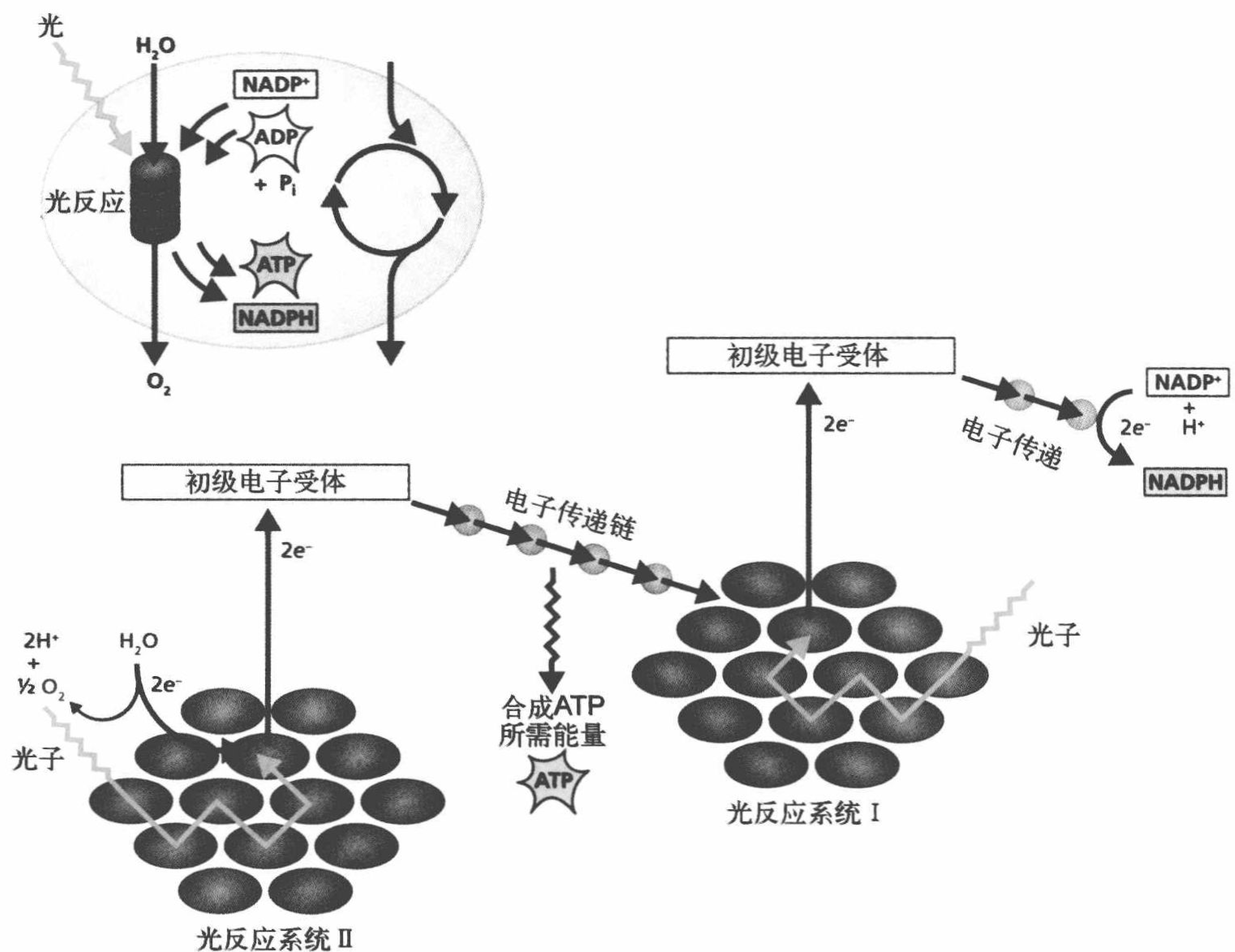


图 6.4 光反应概述。类囊体膜有两种光反应系统，即光反应系统 I 、II 。光反应系统包含可以捕获光子的色素分子复合物。光被光反应系统 II 吸收，光能激发电子，为水氧化成为 O_2 和 H^+ 提供能量。O_2 被释放至大气当中，质子（H^+）则用来推动 ATP 的合成。被光反应系统 I 吸收的光能为 $NADP^+$ 向 NADPH 转化提供能量。NADPH 将电子传送至卡尔文循环中，被用于 CO_2 向磷酸丙糖的转换。（改编自 J.B. Reece et al.,Campbell Biology, 6th ed.,San Francisco: Benjamin Cummings, 2002. 经过作者本人同意）

由光反应产生的 ATP 和 NADPH 进入到卡尔文循环中，被用于将 CO_2 转化为一种三碳结构的物质**磷酸丙糖**（triose phosphate）——葡萄糖的前体。卡尔文循环中的反应主要有三个步骤：羧化作用、还原反应和再生过程（图 6.5）。在**羧化作用**（carboxylation）中，每一个 CO_2 分子都通过由 1,5- 二磷酸核酮糖羧化酶 / 加氧酶（RuBisCo）催化的反应加合到一个 1,5- 二磷酸核酮糖（RuBP）上。RuBP 的羧化作用生成了三碳化合物 3-磷酸甘油酸（3-PGA）。在**还原反应**（reduction）中，每一个 3- 磷酸甘油酸分子都从 ATP 接收到额外的一个磷酸基团，从而形成 1,3- 二磷酸甘油酸，随后由 NADPH 提供的电子将 1,3- 二磷酸甘油酸还原为磷酸丙糖、3- 磷酸甘油醛（G3P）。G3P 通过叶绿体膜扩散到胞质溶液中，并作为初始底物用于葡萄糖的合成，或者在少数情况下用于合成果糖。

并非所有进入到卡尔文循环中的 G3P 都离开了叶绿体。卡尔文循环中的第三步——**再生过程**（regeneration），在磷酸丙糖异构酶将一些 G3P 转化为磷酸二羟丙酮（DHAP）时开始。接下来的几个步骤将 DHAP 转化为 5- 磷酸核酮糖，再加上来自 ATP 的一个磷酸基团，生成 RuBP，这样就完成了卡尔文循环的一轮并且为下一个循环做好了准备。

每合成一个 G3P 分子，卡尔文循环需要消耗 9 个分子的 ATP 及 6 个分子的 NADPH，这些物质则通过光反应再生。

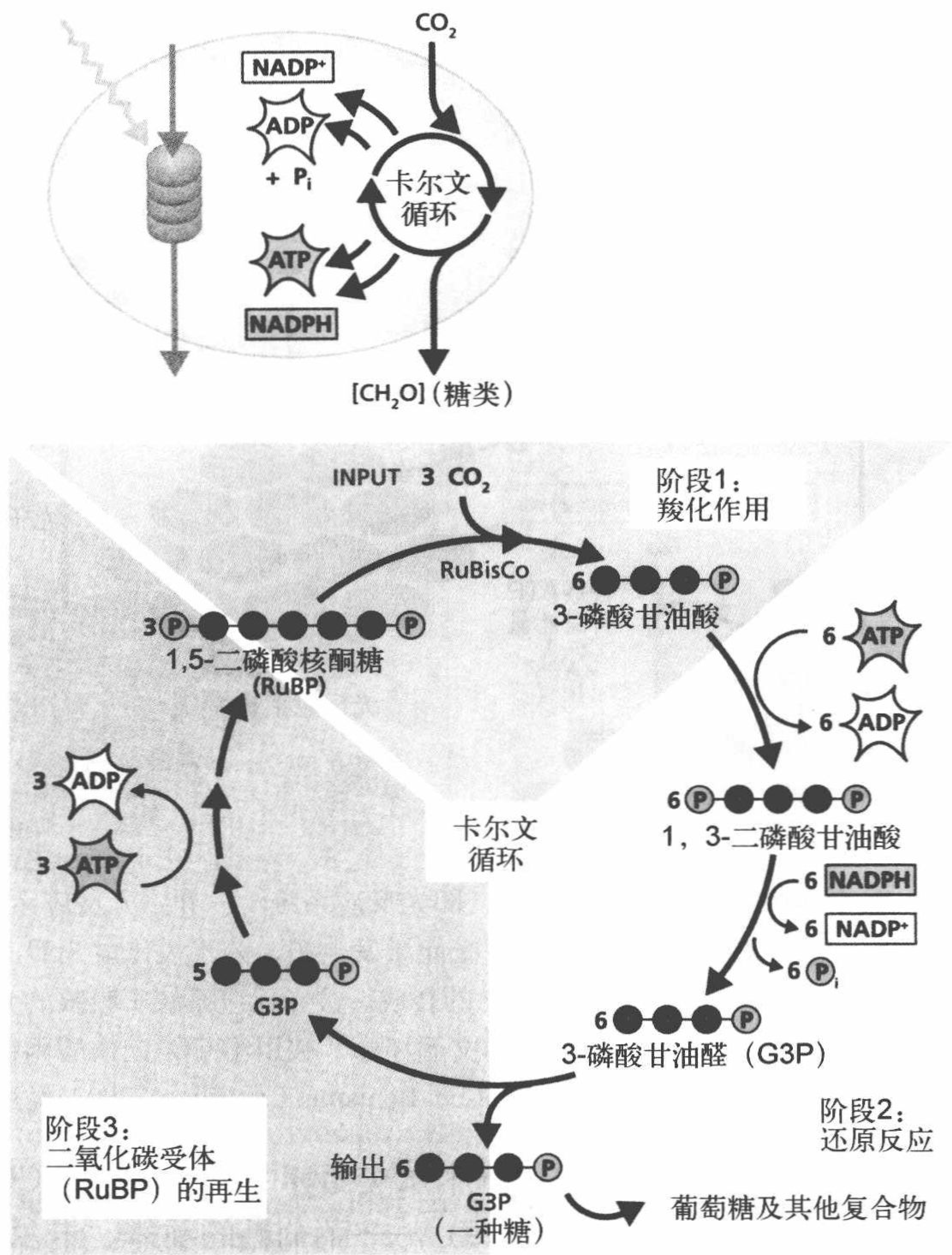


图 6.5 卡尔文循环概述。在羧化作用过程中，1,5- 二磷酸核酮糖（RuBP）羧化 / 加氧作用在 RuBisCo 的作用下，分两步产生了 3- 磷酸甘油酸。还原反应中，由光反应阶段产生的 ATP 被用于将 3- 磷酸甘油酸转化为 1,3- 二磷酸甘油酸。1,3- 二磷酸甘油酸的再生是通过由 NADPH 提供的一个质子，生成磷酸丙糖和 3- 磷酸甘油醛（G3P）。G3P 或被转移出叶绿体后转化为葡萄糖或是进入再生阶段，为进行下一个卡尔文循环做准备。（改编自 J.B. Reece et al. Campbell Biology, 6th ed., San Francisco: Benjamin Cummings, 2002. 经过作者本人同意）

植物激素调节植物的生长和发育

事实上，植物激素的所有功能，都与植物生长或发育的某些方面相关，如细胞分裂或细胞凋亡。而且，植物激素不像与之相对应的动物激素，它们的合成可以同它们的作用靶点位于同一个器官中。主要的植物激素一共有 5 种：脱落酸、生长素、细胞丝裂原、乙烯及赤霉素（图 6.6）。此外，也存在一些其他已知可以调节植物生长的激素，

包括水杨酸和茉莉酸（茉莉酸类）。细胞丝裂原、脱落酸、乙烯、水杨酸及茉莉酸都被证明在植物衰老过程中起着很重要的作用，这些作用将随后在本章进行介绍。

植物激素	结构	激素类型	功能
脱落酸（ABA）		应激激素	刺激气孔关闭 抑制芽生长 刺激α-淀粉酶合成 促进叶片衰老
生长素		生长激素	刺激细胞延长 刺激细胞分裂 对植物向光性影响很大 使果实成熟延期
细胞分裂素		生长激素	刺激细胞分裂 刺激叶片扩张 刺激侧芽成长 延长叶片衰老
乙烯		衰老激素	树叶和果实脱落 刺激开花 刺激叶和果实的脱落/衰老 刺激果实成熟
赤霉素		生长激素	刺激细胞分裂 刺激开花/抽苔 打破种子休眠 延长叶片衰老
茉莉酸		应激激素	促进防御蛋白的表达 刺激种子发芽 影响根的生长 促进叶衰老
水杨酸		衰老激素	帮助抵御病原体

图 6.6　被选择的植物激素的功能。

天然存在的**生长素**（auxin）是**吲哚乙酸**（indoleacetic acid）的化学异构体。生长素可以促进根的形成和生长，同时它可以通过促进主茎上顶芽组织的生长来抑制侧芽的发育。摘除顶芽或者去除生长素会引起侧芽的发育和侧枝的生长。同时，生长素似乎可以抑制叶绿体的降解，从而抑制叶片的衰老。

目前已发现的 90 多种**赤霉素**（gibberellin）均由一个具有四环结构（E- 赤霉烷）的基础分子骨架衍生而来。赤霉素在植物的生长过程中被证明主要有三种功能：促进植株的伸长、刺激休眠的种子和芽的萌发、诱导开花。虽然赤霉素影响这些生长过程的机制尚未完全了解，但是大多数的实验证据表明赤霉素可促进淀粉和蔗糖的水解（通过添加一个水分子导致的键断裂），而淀粉和蔗糖在呼吸作用中均可作为能量来源。总而言之，生长素在幼年植物上发挥作用，而赤霉素更倾向促进已长成的植物的生长。

植物衰老生物学

在第 3 章中，你学习了动物的寿命通过选择适于生存的基因向生育年龄演变。但是植物衰老的进化略有不同。植物衰老虽然会引起植物或者其某些部位的死亡，但它

并不是选择出的适于生殖的基因的副产物，也不是偶然地随着年龄增长而出现生理功能下降，它是植物体繁殖和生长过程中固有的一部分。调节植物衰老的基因被这一过程严格筛选。植物基因组中将近 25% 的基因参与到了衰老过程中。接下来我们考虑不同种类植物的衰老和死亡是如何支持繁殖及物种延续的。

有丝分裂衰老发生在顶端分生组织细胞

正如你在第 4 章学到的，动物的细胞分裂有一定的限度，这一过程被称为复制性衰老。植物细胞同样存在一种与细胞有丝分裂相关的衰老，尽管这一过程及这一过程中被影响的细胞种类与动物中的衰老从根本上是不同的。动物和植物在与有丝分裂相关的衰老方面的差异可以追溯到两个种系在发展与成长阶段的不同。一个动物的身体蓝图，也就是其身体的部位及各种器官的解剖学位置，完全是在胚胎发育的过程中形成的；动物成体的样式是由基因型决定的。在动物中，胚后生长主要体现在组织通过细胞分裂进行生长，或者组织通过干细胞的分裂分化而增多。值得一提的是，动物体内的很多种组织都拥有可以在生物体整个生命过程中都保持有丝分裂的能力的细胞。相比之下，成熟植物的身体蓝图则是由胚后生长决定的，它显示了植物与环境的相互作用。根、芽以及植物的整个躯干的位置，在解剖学上都是确定的，通过细胞增殖而长大就可以给植物很好的机会去吸收光、水及营养物质。植物的胚后生长专门由顶端分生组织执行，这是一群数量较少的、未分化的、处于有丝分裂状态的细胞，这种细胞仅能在一种植物组织中被找到，那就是分生组织（图 6.7）。活跃的顶端分生组织通过将分裂后的细胞堆积在分生组织之后实现根或芽的生长。因为植物细胞的有丝分裂活动只在生长的时候发生，顶端分生组织中有丝分裂的结束应该被归为增殖衰老而非复制性衰老。



图 6.7 顶端分生组织及植物细胞的增殖。（由 J. Harshaw/Shutterstock 提供）

所有的植物都会经历增殖衰老。每年，单次结实（monocarpic）植物——仅仅存活一个季度且只结一次果实的植物（如玉米），在开始枯萎的时刻增殖衰老就会发生。多年生植物（在冬季到来的时候枝叶枯萎，然后当春天到来的时候又开始生长）及落叶乔木（在秋天会掉光树叶的植物），会经历许多轮的顶端分生组织增殖及增殖衰老。顶端分生组织的增殖在常青植物中可能不断进行，但即便是在可以活数千年的物种上，增殖衰老和整个植株的死亡仍然会发生（信息栏 6.1）。

顶端分生组织的增殖完全在植物激素的调节下进行（图 6.6），有研究表明，将分生组织暴露在促进生长的植物激素中，可以逆转增殖衰老。然而，顶端分生组织在缺乏促进生长的植物激素时会进入增殖衰老过程的分子机制尚不清楚——这与我们所

了解的动物界不同，经过近50余年的研究，我们找到了能解释复制性衰老的可能的分子机制（见第4章）。至少在一些方面，技术上的一些问题也许可以解释我们对于植物增殖衰老分子机制有限的认识。顶端分生组织的培养技术已经在发展，但是由于处于活跃期的顶端分生组织细胞数量很少，所以这些系统的启动及维系十分困难（图6.7即可作为证据，顶端分生组织中的细胞甚至可以被数清楚，一般从20 ~ 30个不等）。

植物学家已经发现了至少一种复制性衰老的机制——端粒缩短，这在增殖衰老中并不起任何作用。缺失端粒酶（一种可以维持端粒长度的酶）的动物细胞每次细胞分裂端粒长度会逐渐减小，最终导致编码DNA成为滞后链复制时的引物（见第4章）。因此，端粒就像是一个分子钟一样可以决定复制次数。顶端分生组织存在端粒酶，因此在每次增殖周期过后端粒的长度并不会减少。不仅如此，在培养条件下，顶端分生组织中的端粒在每次增殖周期结束后反而有所加长。重复一遍，解释顶端分生组织增殖衰老的机制仍然有待研究。

信息栏6.1 它们究竟有多老？

据统计，位于加利福尼亚州东部白山山脉上的一株狐尾松已经有4500多年的历史了；然而，狐尾松体内仍存在有许多枯木——用于支撑存活的主干、树枝及针状的枝叶。这棵松树实际的年龄究竟是依据现在仍存活的细胞中最老的部分而定——不足200岁，还是按照树本身最古老的一部分来计算呢？无性繁殖的植物，如洛矶山脉的颤杨，它们的发芽源于一个连绵不绝的根系，这一根系可以支持数千棵树的生长。这些根系可以绵延数英里，存在时间总计超过了10 000多年。那些由这些根系无性繁殖而来的单棵树木一般年龄都在150 ~ 200年之间，那么这些通过无性繁殖而来的树的年龄是200岁吗？或者它们根系的年龄10 000岁呢？

狐尾松

位于加利福尼亚州东部的白山山脉被认为是许多地球上最古老的生物体的栖息地。在这个狂风肆虐的不毛之地，恰好在林木线之上，一棵名叫玛士撒拉的狐尾松（*Pinus longaeva*）（图6.8）已经矗立了超过4500年之久。



图6.8 位于加利福尼亚州白山的狐尾松。（由M. Norton/123RF提供）

加州狐尾松的寿命在1954年被来自于美国亚利桑那州大学的年轮研究者埃德蒙·舒尔曼（1908—1958）证明。舒尔曼当时正在寻找有很多年轮的古树，想借这些年轮的形态判定历史上气候的变化。厚重的年轮代表着气候湿润的年代，而稀薄的年轮则意味着干旱。舒尔曼及他的同事在爱达荷州进行完调研后，在返

回图森前去了白山。他们听传闻白山山脉存在一些生长了几千年的树。他们也的确找到了一片年龄为1000～1600年的树林。这些树木确实很老，但是并没有比他们之前描述的一些物种更老。虽然如此，舒尔曼仍然对这些树在如此恶劣的环境下生长如此之久而感到着迷。他和同事们在第二年再次回到白山，这一次，他们找到了一些年龄为3000～5000年的树，其中包括那棵玛士撒拉。

舒尔曼的发现及其在《国家地理》的后续报道吸引了更多的研究者去往白山和西部其他地势环境与白山相类似的地方。在几年的时间内，有数处长寿命的狐尾松被发现，分别位于内华达州、犹他州和科罗拉多州。内华达州惠勒峰的一处小树林中就存在有许多同白山中一样古老的树木。一棵名叫普罗米修斯的树被发现有4862个年轮，使得其成为加州最古老的一棵树。然而不幸的是，森林服务者同意将该树木砍下用于研究。现在砍下狐尾松已被视为重罪。现今位于惠勒峰的狐尾松树林也已成为大盆地国家公园的一部分。

狐尾松的长寿反映出了一些独特的解剖学及生理学特性。针状叶每30年更新一次，这在连续干旱的年份提供了光合作用保护网。同时，使用一大部分枯木支持小部分存活组织的生长也被认定为有一定的生长优势。狐尾松的枯木部分可以保护植被免遭雷击，改善水分吸收，同时保护植株不受一些昆虫的侵害。此外，植株活体组织中的一些化学成分本身就是细菌及一些微观捕食者的天然遏制物。

克隆繁殖——颤杨和石炭酸灌木

许多生长在极端环境（高温、严寒、少雨等）中的植物都会为了提高其成功繁殖的机会演化出一套特别的策略。其中，克隆繁殖就是这样的一种策略。克隆植物是一些特殊的物种，除去通常的有性生殖，它们还可以直接从根部发芽生出后代。这些根部通常不受外界恶劣环境的影响，即便是植株顶部已经死亡，根部依旧可以生长蔓延。更重要的是，在种子生长不成功的条件下，克隆植物的根部会生发出新的植株。

克隆植物的根系，如颤杨和石炭酸灌木（图6.9），可以存活数千年，不受其地上部分的影响。位于美国犹他州南部（潘多，拉丁文”I spread”）的一块100英亩左右的山杨林，拥有一套将近80 000多年的根部系统，这套根系重达7000t，使得它成为地球上最重的生物体。然而，这个算法基于几个不直接的测量结果，包括一项可疑的观测结果——该树林在近10 000年以内已经无显著的开花和结果。此外，一些研究者推测潘多这里一部分的根系已经死亡数千年并且被年轻的根系所代替。更近时期的估算将根系年龄改为10 000年，但这对于现今存活的生物体而言仍然是十分“高寿”的。

石炭酸灌木的根系年龄同颤杨根系的年龄相近——10 000～13 000年。然而，这些石炭酸灌木的克隆繁殖相比颤杨而言生长范围要小得多。石炭酸灌木得以延伸存活的关键之处在于其根系高效的锁水能力。当年平均降雨量低于两英寸（1英寸约2.54cm）时，石炭酸灌木也能在这期间生长繁茂。石炭酸灌木另一个十分有趣的现象是，它会在各个方向长出新的植株，并且每棵植株之间的距离几乎完全一样。



图 6.9 克隆植物。据估计，这些植物的根部系统已有超过 10 000 的历史了。颤杨（*Populus tremuloides*）（左）从美国犹他州的南部一直绵延至加拿大的北部和阿拉斯加州。石炭酸灌木（*Larrea tridentata*）（右）最初发现生长在美国西南部和墨西哥北部的戈壁。（左，由 P. Kunasz/Shutterstock 提供；右，由 Bufo/Shutterstock 提供）

分裂后植物衰老包含程序化过程和随机过程

植物体内的绝大多数细胞是分裂后细胞，并且大多数研究集中在这些细胞衰老的机制上。有丝分裂后的衰老是一个被高度调节的、高度有序的过程，这个过程包括分裂后细胞的解体及营养成分的重新分配。我们把这个由年龄诱导的、受到调控的分裂后细胞的解体称为**程序性衰老**（programmed senescence）。程序性衰老并不与凋亡类似。不同的是，程序性衰老诱导叶绿体及其他细胞器受调控地解体。

细胞器的分解最终会达到一个临界点，此时细胞的正常功能将无法维持。用于维系细胞正常活力的一些关键的修复机制及受损蛋白的替换开始衰退。在这个时候，**随机衰老**（stochastic senescence）开始了。核膜和液泡膜瓦解并将其内含物质释放到细胞质基质中；这些释放物中的大部分成分对于细胞质中的剩余结构具有毒性作用。细胞膜上的磷脂双分子层出现一些"洞"使得外界一些小分子得以进入细胞。换句话说，随机的过程导致了由细胞膜产生的化学梯度被破坏。细胞内的化学反应停止，随后而来的是细胞死亡。

植物衰老的模型——拟南芥叶片

在之前的第 5 章我们曾经讨论过，线虫（*C. elegans*）、果蝇（*Drosophila*）和啮齿动物（*M. musculus*）是在研究动物衰老过程中常用的模型。在植物界也存在用于研究衰老的模式生物——拟南芥。这种植物，也就是人们熟知的阿拉伯芥或鼠耳芥，是一种遍布欧洲、亚洲及非洲西北部的小草（图 6.10）。拟南芥较短的生长周期（实验室条件下 6 ~ 8 周）及快速的叶片衰老（完全张开后 4 ~ 5 天）对研究者来说是极大的便利。不仅如此，拟南芥在基因水平上操作起来也较为容易。

像动物一样，植物同样包含多种细胞类型，不同的细胞类型衰老的速率和时间不同。同样地，植物在衰老过程中也会呈现出极大的多样性。尽管如此，植物衰老的研究在大部分情况下还是局限在了拟南芥叶片细胞上。除非特殊注明，我们接下来对于植物衰老进行的描述均是基于拟南芥叶片的研究。

叶片衰老三部曲

叶片的衰老可以分成三个时期来描述：起始、降解和终止（图 6.11）。衰老的起始阶段与生殖活动的最后一个阶段相重合，包括果实的成熟和种子中营养成分的储存。叶片细胞收到一个信号，这一信号会诱导一些基因的表达，从而引起叶绿体退化和光合作用的下降，衰老的起始阶段便随之开始了（究竟是光合作用水平的下降导致叶绿体退化，还是叶绿体退化导致光合作用水平下降仍有待研究）。这个信号可以是**非生物的**（abiotic）——不具备生物活性的化学物质或者环境中的一些物理因素；或者是**生物的**（biotic）——一个生物体。细胞收到这个信号之后，叶绿体源的蛋白酶和脂酶催化类囊体膜的瓦解，将一些大分子物质释放至细胞质基质中。至此，叶片进入到衰老过程的第二个阶段——降解阶段。叶绿体瓦解产生的副产物可以诱导一些核基因的表达，这些核基因编码一些参与到大分子降解过程的酶。虽然叶绿体的分解致使从细胞输出的糖类数量下降，这些叶片细胞本身仍然可以作为代谢能量的来源为生殖器官提供营养成分。

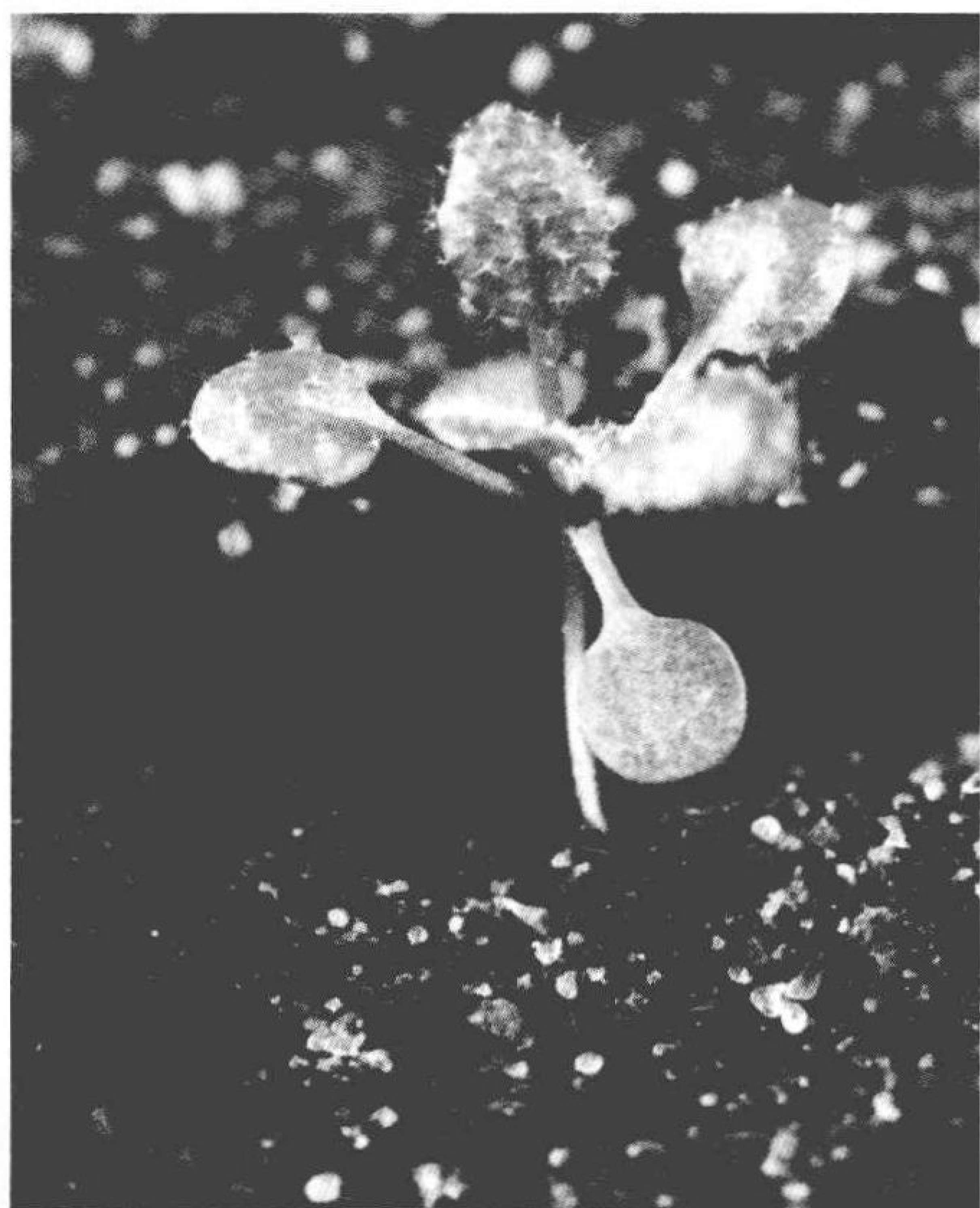


图 6.10 拟南芥。一年生植物，原产自欧洲、亚洲和非洲西北部，可长至 20 ~ 25cm。大部分绿叶生长于底部莲座，少数叶子生长于花茎。花色一般呈白色或浅黄色（直径 2 ~ 5mm）。（由 V. Koval/123RF 提供）

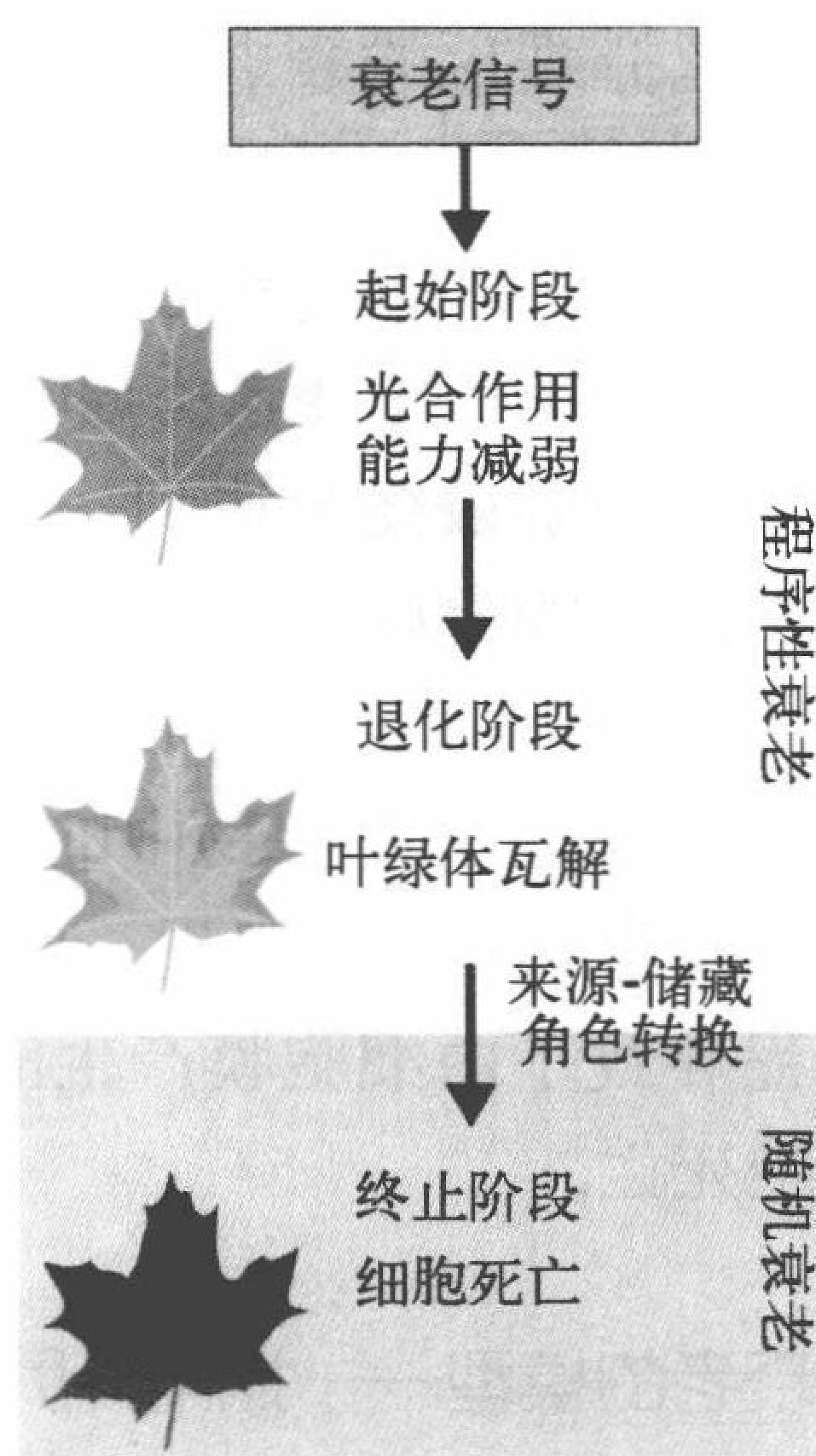


图 6.11 叶片衰老。在起始阶段，环境或者外界的因素导致光合作用能力降低，进而降低糖类的产量。随后导致叶绿体和叶绿素的瓦解，叶片开始变黄，一些衰老相关的基因也开始诱导表达，这些基因通常用于编码一些对于大分子分解和营养成分释放（退化阶段）十分重要的蛋白质。反过来，叶片细胞开始其身份的转变——由营养来源向营养储藏转变。在终止期，细胞膜破裂，导致了细胞的死亡和叶片的脱落。

当叶绿体降解完全后，叶片细胞最终会达到另一个临界点。在这个临界点上，细胞从一个为植物其他器官提供养分的供给器官转化为一个接受并保存营养和矿物质的储藏器官。由供给器官向储藏器官的转化标志着衰老过程中第三个阶段——终止阶段的开始。叶片细胞死亡，叶片开始脱落，死亡叶片中残存的养分回归到周边土壤中，进一步满足植物的营养需求。

在由供给器官向储藏器官转化的同时，植物衰老相关的细胞事件遵循着受调控的模式，虽然这些事件准确的先后顺序仍有待进一步研究（图 6.12）。光合作用的下降要求线粒体产生更多 ATP 来分解细胞，进而增加了细胞的呼吸作用。随着光合作用告一段落，**单糖**（monosaccharide）在细胞质中聚集，细胞核会表达许多分解叶绿体释放的大分子营养物质所需的蛋白酶和脂酶。细胞器——高尔基体、线粒体、微管等开始分解，并将其分解物释放至细胞质中（图 6.13）。细胞器分解的时候，细胞调节功能停止，随机衰老开始。液泡膜破裂，将液泡中的内含物（其中大部分有可能有毒）释放至细胞质中。细胞膜降解，导致细胞丧失完整性，最终走向死亡。

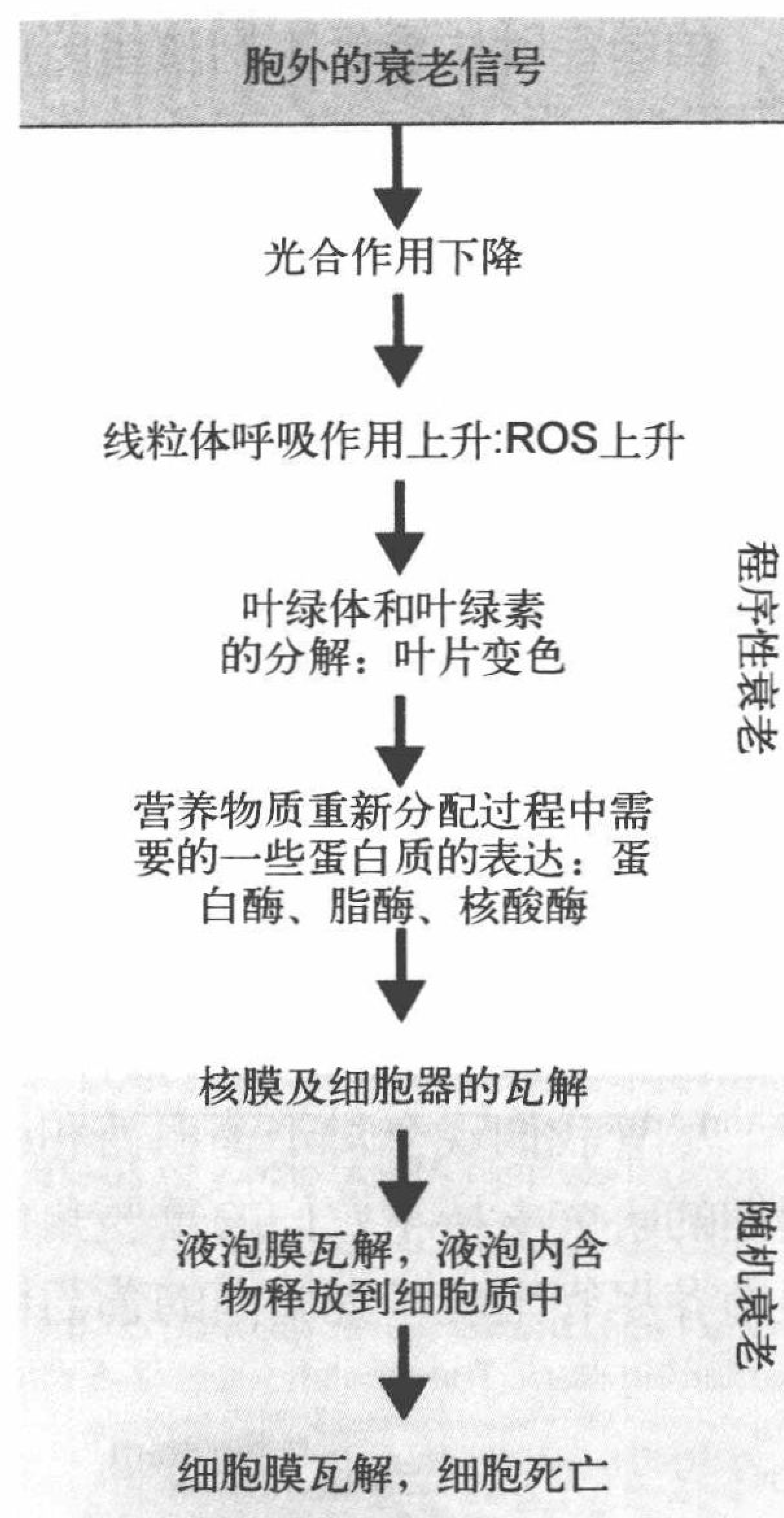


图 6.12　叶片衰老的细胞学水平。 光合作用的降低标志着细胞程序性衰老阶段的开始。随着线粒体、细胞核以及液泡膜的解体，程序性衰老转变随机衰老。

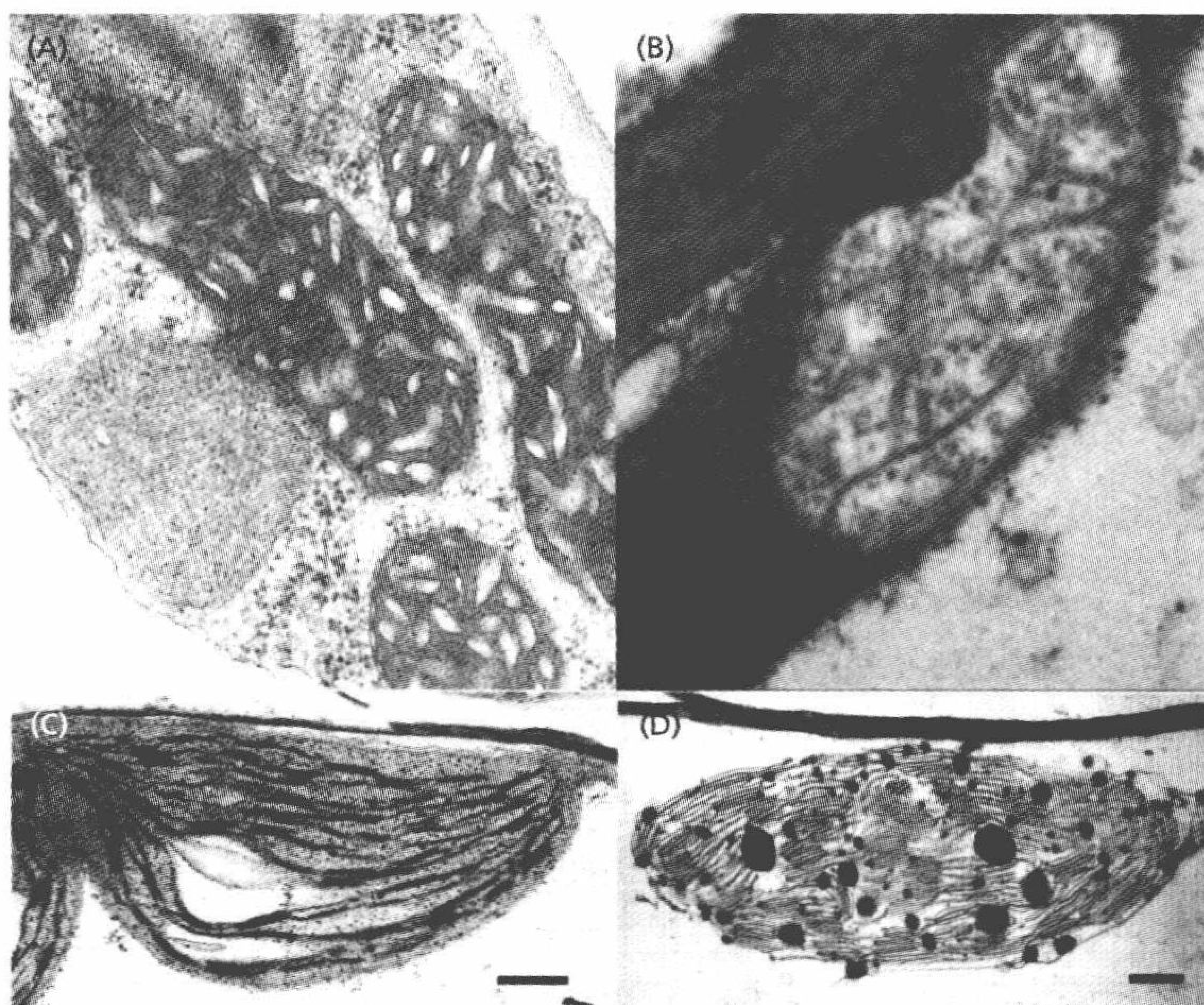


图 6.13　衰老的拟南芥细胞中线粒体和叶绿体的瓦解。 电镜图显示了成熟（A）与衰老（B）的线粒体，以及成熟（C）与衰老（D）的底部叶片中线粒体的区别。（A, B 由 E.Olmos 提供；C, D 来源于 M.T. Kaup, C.D. Froese 和 J.E.Thompson. *Plant Physiol*.129:1616-1626, 2002. 经由美国社会植物学家的同意）

单糖在叶片衰老中扮演重要角色

与衰老相关的光合作用下降伴随着细胞质中葡萄糖浓度的上升。富集起来的葡萄糖并不是像通常发生在衰老前的代谢过程中一样，和果糖结合在一起形成蔗糖。这些被富集起来的葡萄糖主要被用于在程序性衰老过程中发挥两个重要作用：①葡萄糖，或一些与代谢相关的其他因子，似乎是保持程序性衰老的信号；②葡萄糖可以为线粒体增强的呼吸作用提供底物。

回想起第 4 章的内容，若是葡萄糖被氧化并用于产生 ATP，首先它需要被磷酸化。植物细胞通过使用**己糖激酶**（hexokinase）来完成这一反应。己糖激酶的表达量随着葡萄糖浓度的上升而上升。有趣的是，己糖激酶实际的含量要多于磷酸化葡萄糖所需要的量。这些“多余的”己糖激酶似乎可以结合到编码蛋白酶基因的激活位点上。这些蛋白酶的作用主要是分解蛋白，如叶绿体中的一些蛋白质。因此，葡萄糖或己糖激酶的富集可能是保持程序性衰老的信号。

尽管我们现今对于葡萄糖和己糖激酶影响程序性衰老的认识仍旧比较间接，但两个近期的研究支持了它们的重要角色。第一，基因工程改造过的缺乏己糖激酶编码基因的拟南芥尽管出现了细胞内的葡萄糖富集，却仍呈现出衰老的延滞现象，且拟南芥叶片中己糖激酶的过表达加速了程序性衰老的起始。第二，通过将年轻的植株种在高糖的培养基中人为造成己糖的富集，引发了一些仅仅在自然衰老条件下才需要的基因的表达。

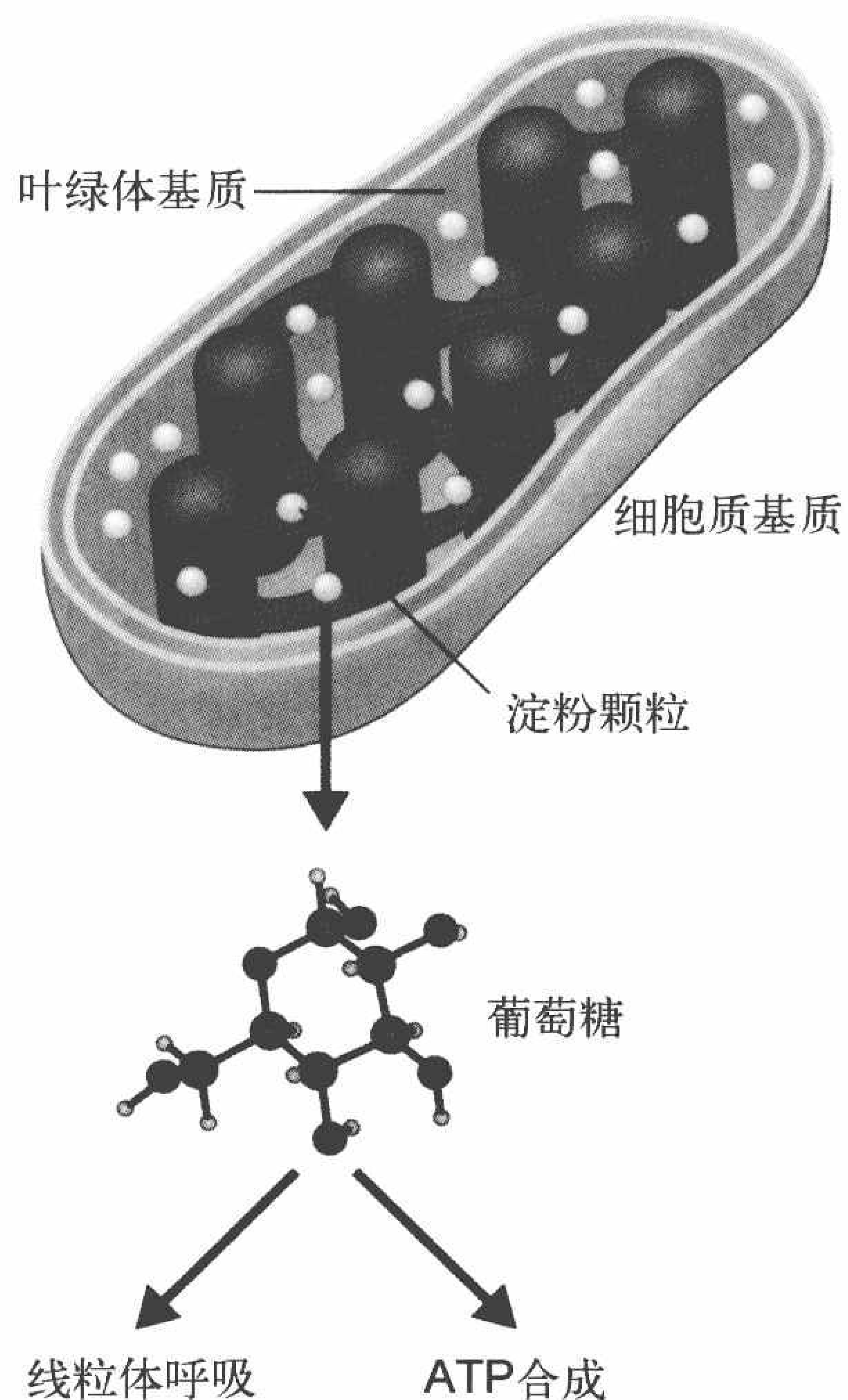


图 6.14　叶片程序性衰老过程中淀粉向葡萄糖的转变。当叶片开始走向衰老时，叶绿体开始退化，不能为细胞产生 ATP 提供足够的葡萄糖和果糖。因此，叶片通过利用其储藏的淀粉来为线粒体呼吸及 ATP 合成提供葡萄糖。

在程序性衰老过程中，叶片细胞需要的能量增加了。在程序性衰老开始之前，叶片中的线粒体仅仅需要提供维持细胞基本的生命活动（蛋白质合成、液泡功能等）所需的 ATP。衰老开始之后，线粒体必须满足一些新的能量需求，如为分解代谢过程中营养物质提供能量，与此同时还要保证细胞基本生活所需的能量。

大分子降解阶段对于线粒体增加的能量需求为衰老细胞提出了另一个问题，那就是，考虑到光合作用不再为衰老细胞提供葡萄糖，那么线粒体呼吸作用需要的底物从何而来呢？游离脂肪酸似乎并不能解决这一问题，因为这些储藏的底物是用于种子萌发的。衰老细胞在呼吸作用中仍旧只使用碳水化合物作为底物。在程序性衰老的早期，叶片细胞转而使用其细胞内储存的淀粉（植物体内碳水化合物的储藏形式）为自身提供葡萄糖（图 6.14）。从光合作用产生的单糖到淀粉转化成的葡萄糖对细胞来说只是个小问题。叶片细胞习惯于在晚上光合作用不

进行的时候分解淀粉。因此，程序性衰老早期葡萄糖富集呈现出了两个因素：①几乎完全不会产生蔗糖；②通过细胞内储藏的淀粉释放出葡萄糖。

在程序性衰老开始时，叶片细胞保存的淀粉并不足以有效地为整个阶段供给葡萄糖。衰老晚期，细胞必须依赖外界的葡萄糖源来结束细胞分解的过程。葡萄糖的来源似乎是韧皮部，它储藏有由叶片细胞在光合作用水平下降前供给的蔗糖。然而，在程序性衰老过程中，将韧皮部来源的蔗糖在细胞质中转化为葡萄糖和果糖是有些困难的，因为蔗糖转化酶（可以将蔗糖转化为葡萄糖和果糖的酶）在作为能量来源的细胞中含量较低。衰老的细胞似乎是通过提高**质外体**（apoplast），也就是细胞壁与细胞膜之间的空隙中蔗糖转化酶的含量来克服这一困难的；这种酶被称为质外体转化酶，可以将蔗糖分解为葡萄糖和果糖，随后这些葡萄糖和果糖进入到细胞质基质中，这一过程叫做**质外体上传**（apoplast uploading）（图 6.15）。在一个仍需要被进一步阐述的分子机制中，葡萄糖及果糖上传到衰老细胞中，并诱导了叶片从供给器官向储藏器官的转化。一些研究表明，程序性衰老过程中，细胞质基质中游离葡萄糖磷酸化（6- 磷酸葡萄糖）水平的上升诱导了质外体转化酶的表达，不过在衰老晚期诱导质外体上传增加的分子机制仍然不确定。接下来我们会讨论植物激素中细胞丝裂原也会影响质外体蔗糖转化酶的含量。

衰老细胞摄取的葡萄糖和果糖的增高还可能会启动叶片细胞从供给源向储藏器官转化的最终阶段。实验表明，一些参与到储藏代谢过程中的酶恰恰在衰老诱导的质外体蔗糖上传时期开始上调。但究竟是质外体上传诱导了储藏代谢的开始，还是后者诱发了前者，仍有待讨论。

叶绿体的解体为植物其他器官提供了氮和矿物质

叶绿体中含有的蛋白质占光合作用活跃的叶片细胞中发现的所有蛋白质的近 75%。在程序性衰老过程中，这些蛋白质降解为游离的氨基酸从衰老细胞中释放出来，成为了十分重要的氮来源。游离氨基酸从其母体蛋白质中的分解释放主要发生在细胞质基质中。含氮基团从游离氨基酸中的分解发生在质外体和韧皮部。据估计，每年释放到生物圈中的叶绿体**分解代谢产物**（catabolite，代谢产生的化合物）总量约为 10 亿 t。

在叶绿体蛋白释放氮的同时，叶绿素需要被安全地降解。叶绿素和其分解代谢副产物化学性质十分活泼，如果不能很好地被降解或储存，极有可能造成过多的氧化损伤。在程序性衰老过程中，与衰老相关的叶绿素降解也是保护细胞免遭损害的一种机制。一种金属螯合蛋白可以将**卟啉**（porphyrin）环核心的镁移除，然后 Mg^{2+} 扩散至细胞质基质中并被转移至韧皮部。**原卟啉**（protoporphyrin）**环**（无金属的卟啉）经历数个步骤成为“荧光叶绿素分解产物”（FCC），这也是在叶绿体内最后一步反应的产物。FCC 被转运出叶绿体进入到中央大液泡中，在这里由于液泡中的低 pH，它们被转化为非荧光叶绿素分解产物。这些物质在随机衰老时被释放到细胞质基质中。来源于绿叶素的、无活性的叶绿醇的尾端被转移至叫做质体球的色素体中，随后它被储藏并用于维生素 A 的合成。

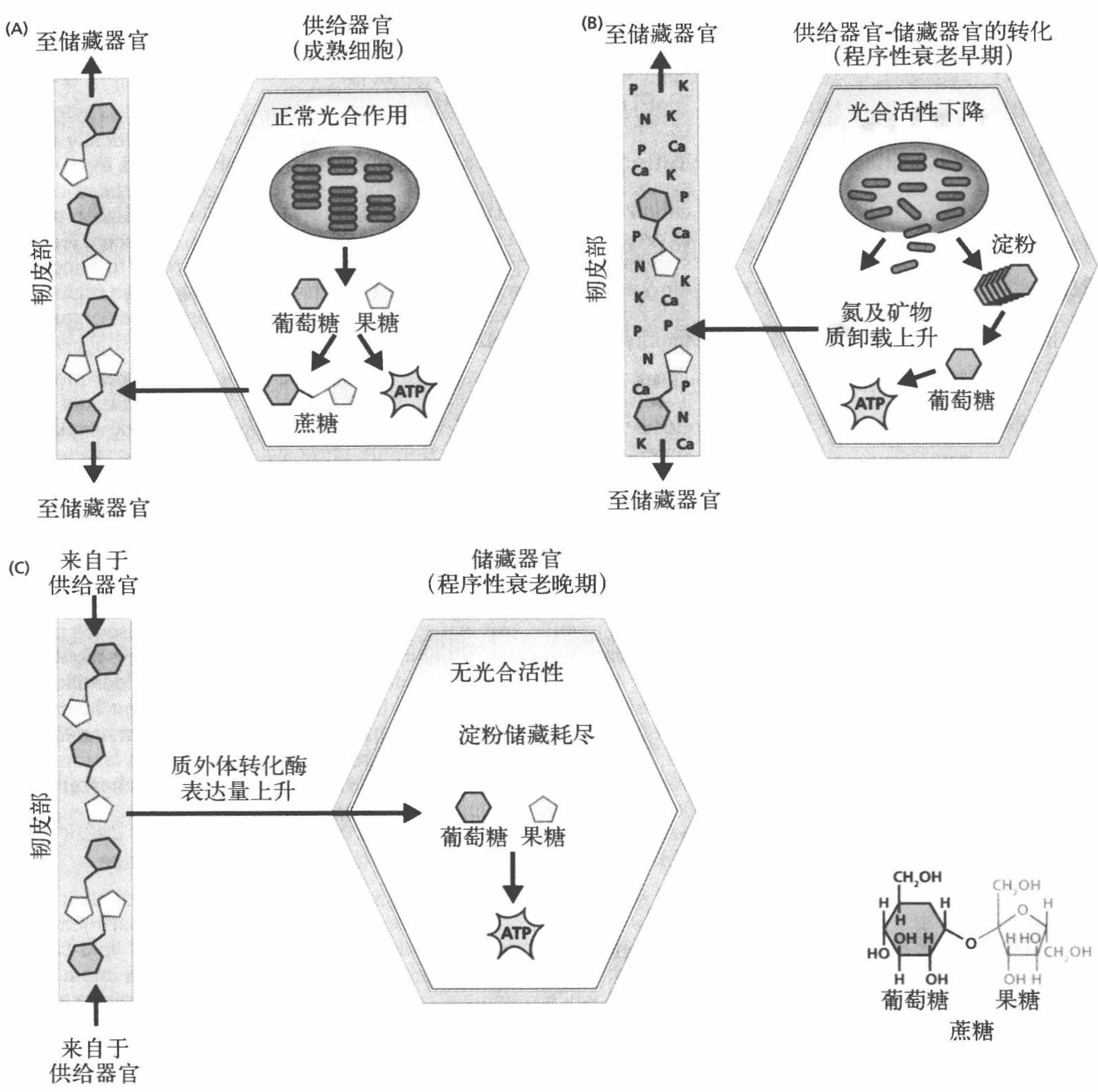


图 6.15 源代谢到储藏代谢的转变。(A) 成熟的、非衰老的细胞通过光合作用为生长的植株中其他器官供给蔗糖，并为线粒体产生 ATP 提供葡萄糖和果糖。(B) 在生长季趋于结束的时候，光合作用能力衰退，细胞进入程序性死亡，细胞不再输出蔗糖，反而转化为氮和矿物质的来源器官。虽然如此，线粒体仍需要为分解过程继续提供能量，如 ATP。衰老的细胞通过使用其细胞内储存的淀粉为产能提供底物。(C) 当储存的淀粉被耗尽时，通常在程序性衰老结束之前，细胞通过调用位于韧皮部的蔗糖为其自身提供葡萄糖和果糖。蔗糖在质外体中通过质外体转化酶的催化作用被水解为葡萄糖和果糖。衰老细胞中葡萄糖和果糖的装配诱导了细胞最终由源代谢到储藏代谢的转变。

叶绿素的周转是发育期与成熟叶片中常见的一个过程，它显示出了合成代谢和分解代谢之间的平衡。在生长过程中，合成代谢起主要作用，结果是富集了叶绿素。分解代谢在生长、发育和成熟过程中与合成代谢紧密联系；当植物的光合作用活跃时，叶绿素降解产生的代谢产物在新的叶绿素合成过程中被重新使用。衰老相关的代谢途径与这些衰老前的过程有所不同。衰老过程中分解代谢产生的最终副产物不会被再次用于色素的重新合成，而是从叶绿体被转运到细胞质基质中，成为回收养分池中的一员。

参与细胞器降解过程的基因的表达可能由分解代谢副产物诱导

在光合作用活跃的叶片细胞中，基因表达谱主要表达蔗糖合成和将其运输至韧皮部两个过程中所需要的酶及其他蛋白质。而衰老相关的叶绿体、叶绿素的降解，改变了这个对于营养成分循环十分重要的基因表达谱。也就是说，衰老叶片的细胞功能由为其他器官供给能量底物（蔗糖），转成为发育中的生殖器官提供氮和矿物质。就如上面所描述的，叶绿体和其他细胞器的降解需要提高分解酶的表达量。

在能源代谢中，叶片细胞从输出碳水化合物到储存养分这样的转换究竟是被何种信号通路所调控仍未被确定。就目前的大多数研究结果来看，与衰老引发的光合作用下降和细胞质中葡萄糖富集两个过程相关的信号主要涉及蛋白质翻译前修饰而不是转录因子的表达。这样的修饰涉及**蛋白激酶**（protein kinase）和磷酸酶的相互作用，这一过程同之前在果蝇身上描述的过程相似（见图 5.26）。一些研究发现，在衰老的拟南芥叶片细胞中表达有一群钙离子依赖型的丝裂原活化蛋白激酶，但试图建立诱发（或沉默）衰老调节基因的信号通路模型还为时过早。毕竟，我们现今掌握的有关在衰老叶片中基因在不同信号通路中的定位还有一定的局限性。目前的研究在衰老的拟南芥叶片**转录组**（transcriptome）中已经确定了 2000 多种基因，包括 100 多种的转录因子。衰老叶片中表达的绝大多数 mRNA 都是在编码蛋白酶、脂酶和核酸酶。

叶片衰老过程中植物细胞膜的降解

基于磷脂双分子层，真核细胞具备了将细胞独立分开同时将细胞内的物质区域化的能力，真核生物的兴起与这种能力密切相关。生物膜具有选择透过性：一些分子可以通过细胞膜进入某区域而另一些分子则被阻挡在外部。选择透过性主要反映了生物膜的物理特性——磷脂双分子层具有**亲水**（hydrophilic，water-attracting）和**疏水**（hydrophobic，water-repelling）区域。膜上其他成分（如蛋白质和糖蛋白）的浓度是如此精确以至于膜上的电荷分布和膜的流动性都保持在一个很小的范围之内。细胞膜空间结构的破坏会导致选择透过性出现问题、细胞内的区域化遭到破坏及细胞死亡。

考虑到在程序性衰老过程中，75% 被降解的蛋白质来自于叶绿体，因此，衰老相关的膜降解起始于叶绿体这一说法似乎讲得通。细胞膜、液泡膜和线粒体膜在叶绿体降解过程中必须维持完整性，因为这些结构在这一过程中需要为释放出的大分子的降解及叶片中营养成分的输出提供支持。

叶绿体膜的降解及叶绿体内含物释放至细胞质基质中，引发了作用于细胞器膜的蛋白酶、脂酶的表达。在细胞质中，细胞器的降解似乎是分级进行的。精确的降解顺序仍有待进一步描述，但是线粒体膜和中央大液泡是最后被降解的。液泡膜的破裂及液泡中有毒内含物向细胞质基质的释放加速了细胞膜的降解，从而导致细胞死亡。

无论结构如何，衰老相关的膜降解过程在所有的生物膜中都是一样的（图 6.16）。细胞内的信号刺激叶绿体和细胞质基质中脂酶和蛋白酶的表达，同时还有细胞质基质核酸酶。近期的研究表明，在叶片衰老过程中多达 130 种编码不同种类脂酶的基因会被表达。

在叶片细胞中，大部分分解细胞膜上脂质的途径还没有被清晰地确立。我们知道由磷脂双分子层分解产生的游离脂肪酸会在细胞膜上停留一段时间，这些脂肪酸起初会转化为固醇和蜡酯，从而限制了带大量电荷的脂质带来的破坏性影响。固醇及蜡酯的聚集仅仅发生在膜降解的早期，此时细胞器的功能仍需维持。在晚期的时候，游离（酯化）脂肪酸开始聚集并作为自身催化剂。也就是说，游离脂肪酸类似去垢剂的作用加速了细胞膜破裂的速度。酯化的脂肪酸趋于在细胞膜上“刺”洞，导致双分子层不稳定。双分子层的不稳定增加了细胞膜的透过性，加速了磷脂的解体及酯化脂肪酸的聚集。游离脂肪酸诱导的物理不稳定性提高了细胞膜的透过性，进一步引起膜结构的不稳定性。

随着膜不稳定性及透过性的加剧，细胞膜的选择透过性丧失。之前被拒在膜外的分子、离子如今可以自由地穿越细胞膜。电化学梯度消失，膜内正常的化学反应停止。由于丧失了电化学梯度和磷脂双分子层建立的屏障，随机过程最终导致细胞膜的破裂及去区域化。

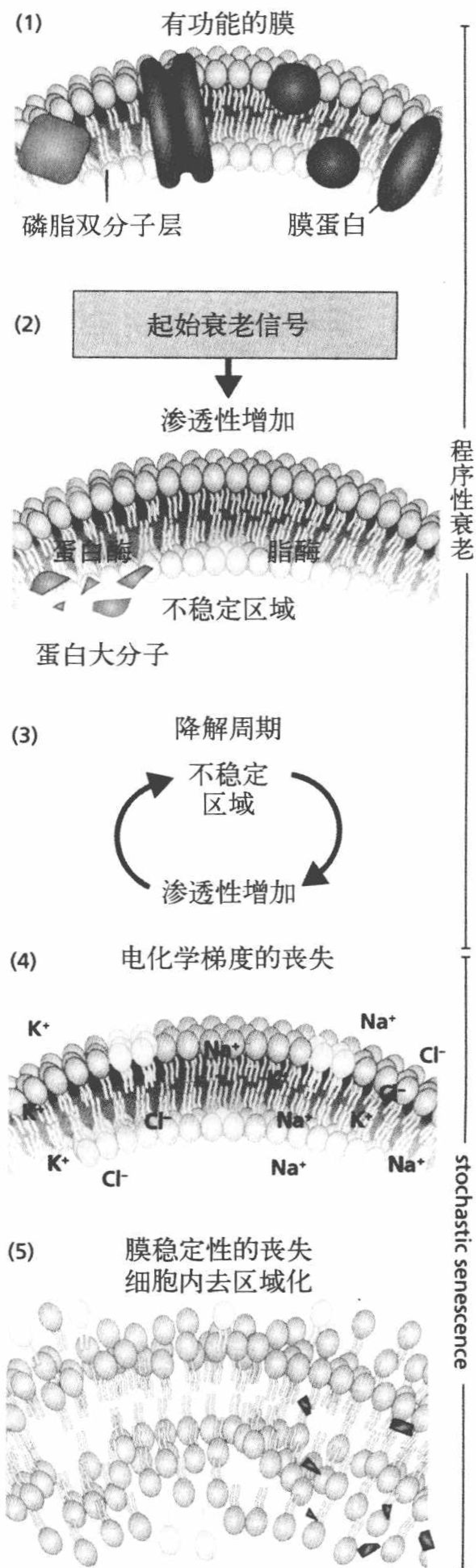


图 6.16　叶片衰老过程中的膜降解。（1）膜的许多功能特性都与其物理特征及其脂质相和蛋白相的关系相关。（2）识别衰老信号后，脂酶和蛋白酶开始表达。磷脂双分子层和蛋白质的降解导致膜上出现不稳定区域，反过来，增加了对一些之前不通透物质的通透性（膜泄漏）。（3）膜结构的不稳定性导致了膜通透性的上升，导致更进一步的膜不稳定。（4）最终，膜通透性增加到一定程度，导致膜内外溶质浓度的差异消失，电化学梯度不复存在。（5）没有了电化学梯度，膜完整性不能被维持，细胞内的去区域化开始。

启动植物衰老

大部分植物是自养型的，相比动物而言，外界环境对植物衰老相关的生物学过程影响更大。出于这种考虑，我们可以预测启动植物衰老的信号很有可能来自于环境因素。这些因素可以是光照强度、暗环境、温度变化、土壤养分、水分含量、土壤及大气中的毒素含量、捕食者（昆虫）和病原生物。除了光照强度，可以诱发衰老的环境因素都表现为应激条件。野外生长的大部分植物在其生长过程中都经历着不同类型的应激，所以许多植物最终都走向衰老。

这里我们探究一些影响植物衰老的环境因素。我们通过假设光合作用的下降是衰老的第一步来探讨这个话题。我们首先考虑的机制是光和光的强度会影响衰老初期出现的现象——光合作用能力下降。我们接下来观察了细胞丝裂原在衰老中的作用，以及压力诱导的其他植物激素的变化如何加速衰老相关的光合作用的丧失。

光照强度影响植物衰老的启动

我们都观察到了日光是如何影响植物生长的。如果你把两株同种植物，一株放在阳光充足的地方，另一株放置在局部庇荫的地方，两株植物都会生长，但是生长在阳光充足地方的植物的生长速度会远远超过生长在局部庇荫地方的植物。生长在局部庇荫地方的植物未发挥其最大生长潜力这一现象表明其光合作用速率有所下降。植物需要充足的光照，为了提高光合活性，位于局部庇荫地方的植物在其生长过程中会向光弯曲，这个现象叫做**向光性**（phototropism）。植物茎干中阴影一侧的细胞较向光一侧的细胞生长得快，引起了植物的弯曲。

了解光合作用机制也可以为植物衰老的起始提供线索。成熟的植物，也就是那些已经达到全生长潜力的植物，当它们试图最大化地暴露在光下并且提高所有叶片的光合活性时，它们会面临问题。成熟的植物已经丧失了（或受到限制）使茎秆中合成更多细胞或使既存细胞变长的能力，它们不能指挥其自身叶片朝向阳光。只有位于顶端部位的叶片可以接收到最大量的光照，所以这些植株顶部叶片的光合活性会远超位于下面的叶片。由于光照量的差异导致了整体光合作用的下降，这种差异也建立了可能引发衰老的条件。

叶绿素吸收可见光光谱中蓝光和红光区间的光。目前证据表明不同的吸收特性会对植物有不同的作用。近期发现的**向光素**（phototropin），负责向光性的光感受器，帮助研究者们确立了启动植物衰老的一种机制。我们知道蓝光可能是种子萌发和植物生长过程中最重要的光。蓝光诱导植物生长激素的释放，这种激素会优先地作用在茎秆中位于阴影部分的细胞上。红光可能对光合作用有更显著的影响。光谱分析同样表明，随着光强度的下降，由红光诱导的光合作用活性也会下降（图 6.17）。也就是说，相对于远红外光（波长 700 ~ 750 nm）而言，红光（波长 620 ~ 700 nm）可以引发光合活性更高的光合作用。这一结果好像是由于叶片细胞中红光的光感受器要显著多于远红外光的光感受器。

位于植株顶端部分的叶片可以吸收更多光强度高的红光，这些叶片的光合活性会保持在十分旺盛的状态。当光透过植物后，红光和远红外光的比值下降，使得位于底部位置的叶片光合作用能力下降。也就是说，底部位置叶片中红光和远红外光之比的下降也许是导致顶部叶片衰老的信号，虽然关于这一说法的机制仍未被证实。

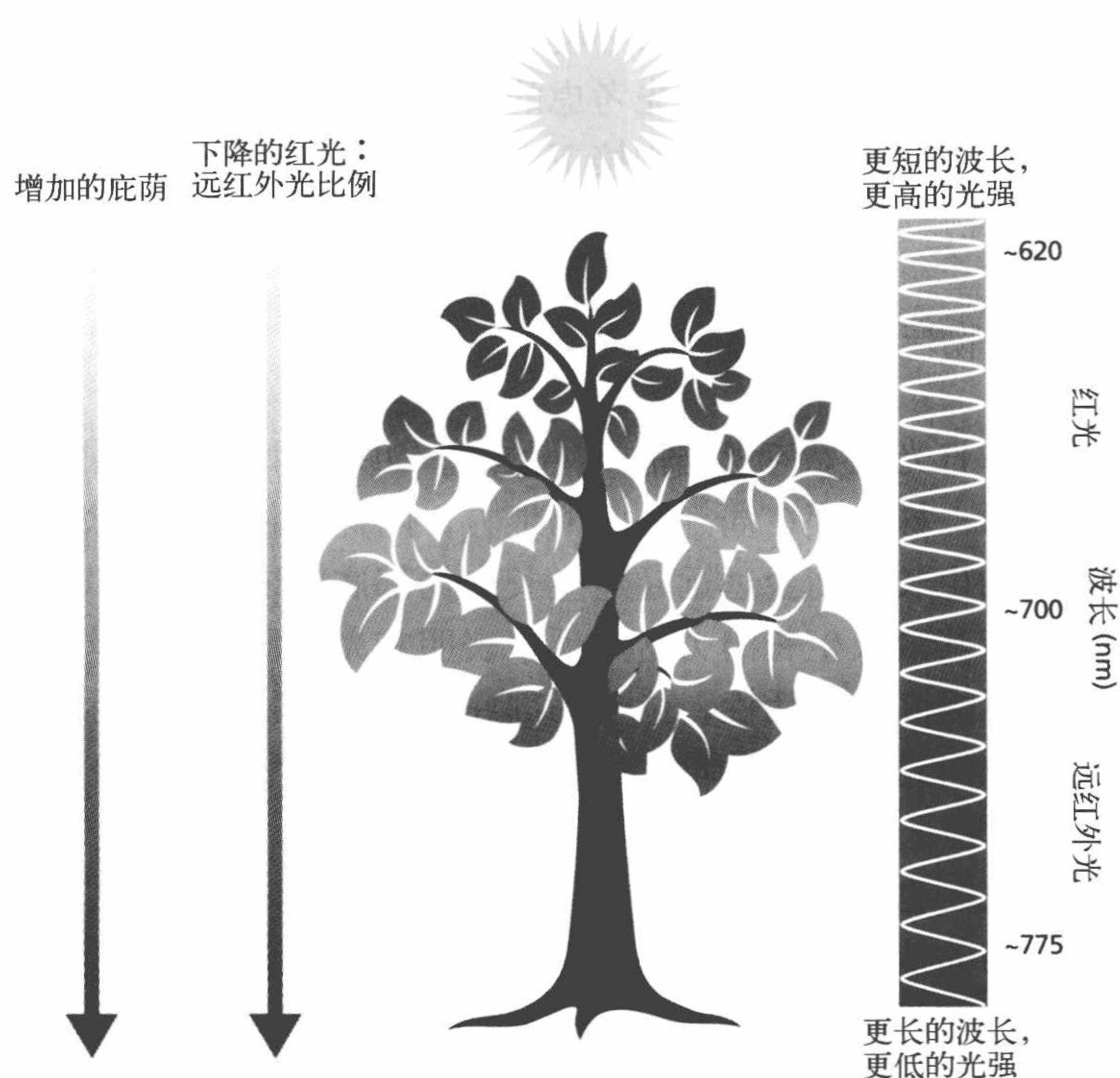


图 6.17　红光和远红外光比例对叶片衰老的影响。叶绿素吸收红光光谱（620 ~ 700 nm）和远红外光光谱（700 ~ 775 nm）区域的光。红光对于光合作用有最强的影响。由于光感受器数量很少，远红外光对于光合作用仅有较小影响。当一棵植株达到成熟时，位于顶部的叶片相对于位于底部的叶片能够吸收更多的红光，导致红光：远红外光的比例下降。这一结果会导致光合活性下降，进而启动衰老程序。

细胞丝裂原可以延缓衰老

细胞丝裂原（cytokinin）在幼年植物中的功能主要是生长调节剂。细胞丝裂原的信号通路会影响干细胞、分生组织、种子发育过程、叶绿体生物合成及一些其他的生长和发育过程。细胞丝裂原的生物合成发生在所有植物组织中，并且这一过程似乎受到氮浓度的调节。也就是说，在植物生长过程中，氮水平（由根部吸收）上升时，细胞丝裂原的浓度也会上升，反之亦然。细胞丝裂原依赖性反应蛋白的表达受磷酸继电系统的调节。简单地说，细胞丝裂原附着在一类组氨酸激酶受体上，将磷酸基团转移至一种激活蛋白上（图 6.18）。磷酸基随后转移至一个可以诱导细胞丝裂原依赖性反应蛋白表达的转录因子上。这些蛋白质刺激各种其他代谢通路，导致细胞的生长。

细胞丝裂原长期以来被认为是衰老延缓因子。外源提供的细胞丝裂原作用在叶片上可以推迟叶片进入程序性衰老的起始，从而增长了叶片的寿命。相反的，生长阶段的植物体中细胞丝裂原的失活则会诱发早衰。在大部分植物衰老中，依赖于细胞丝裂原的延缓衰老的机制仍是一个谜。细胞丝裂原在植物衰老中作用的诸多不确定性，很可能反映出在每个特定的观测中，叶片处于衰老的不同阶段。例如，在程序性衰老早期（叶绿素降解阶段），叶片中细胞丝裂原的浓度与进入衰老之前细胞中的浓度相似。

随着程序性衰老进入后期，细胞丝裂原的浓度下降，细胞器降解的速率增加。

在植物衰老中，不同时间段细胞丝裂原含量的差异暗示了一个新的模型，这个模型与细胞丝裂原在生长和发育过程中的功能相一致。考虑到叶片衰老的过程通过逐步演化，可以为生殖器官提供充足的营养物质，这就要求细胞内的细胞器和基因表达在细胞内叶绿体的降解过程中仍保持活力。同时，考虑到细胞丝裂原的合成会对细胞外和细胞内的氮含量作出回应（至少一部分回应），因此，在衰老早期，当细胞内的氮或游离的氨基酸上升时，细胞丝裂原的浓度上升或保持恒定这一现象就并不令人感到惊讶了。此外，有证据表明，衰老相关的韧皮部中氮浓度的上升刺激了一些组织中而不是叶片细胞中的细胞丝裂原的合成。这些细胞丝裂原也许能通过木质部回到叶片细胞中。

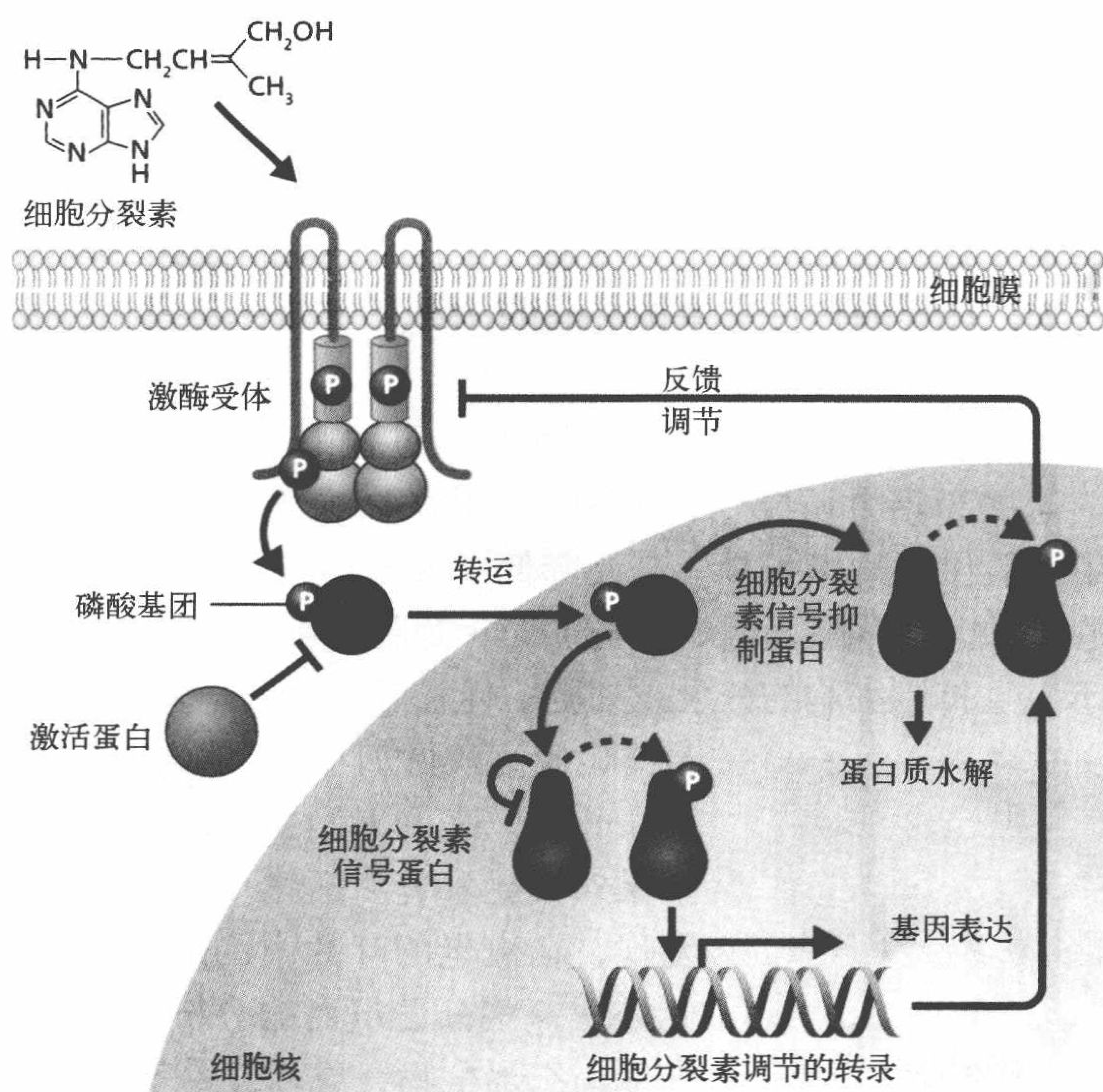


图 6.18 细胞丝裂原诱导细胞生长的基本方式。在幼年植物中，韧皮部的氮诱导了细胞丝裂原的合成。细胞丝裂原与激酶受体的结合引发了激活蛋白的磷酸化，这种蛋白质可跨越核膜。随后，激活蛋白本身，或者是另一个转录因子启动了细胞丝裂原诱导蛋白的基因表达，这些诱导蛋白可以刺激细胞的生长或分裂。（改编自 A.Santner, L.I.A. Calderon Villalobos and M. Estelle, *Nat.Chem.Biol.*5:301-307,2009. 经 Nature 出版集团允许）

在这个模型中，接下来的几步关于细胞丝裂原对衰老的影响并不清楚。我们的问题来了，这些经常在生长和发育过程中起作用的植物激素是如何在一个将死细胞中作用的呢？结果可能来自于已知的细胞丝裂原对于基因表达的影响。虽然在衰老过程中起重要作用的、依赖细胞丝裂原表达的特定基因仍未被确立，实验表明，一株过表达细胞丝裂原受体——组氨酸激酶 3 的拟南芥突变体呈现出衰老延迟现象。此外，另一株拟南芥突变体——缺乏表达组氨酸激酶 3 所需的一种基因，不会对外源的细胞丝裂

原作出反应。这些现象说明了依赖细胞丝裂原的基因表达发生在程序性衰老阶段。

最后，细胞丝裂原也许在糖类分配和能源代谢——储藏代谢的调节过程中起重要作用。细胞丝裂原的浓度似乎会随着质外体转化酶（将蔗糖水解为葡萄糖和果糖的酶）的表达而变化。也就是说，随着叶片衰老过程中细胞丝裂原浓度的上升，质外体转化酶的浓度也会上升，反之亦然。然而在我们的模型中，这两种事件发生的时机似乎与叶片的衰老并不一致。大多数的质外体上传发生在程序性衰老后期，这一时期中细胞丝裂原的浓度应该下降。基于我们对植物衰老的理解，要想阐述细胞丝裂原和葡萄糖聚集的准确关系，仍需要更多的研究。

启动衰老的其他植物激素

在衰老的不同阶段，脱落酸、乙烯、茉莉酸及水杨酸的浓度都显示有所增长。这些植物激素对于应激的反应大部分已经被解决，但是它们在衰老过程中扮演的角色还不是很明确。在无应激的衰老过程中，这四种植物激素的特定角色及其之间的相互作用几乎不为人所知。这里的讨论主要围绕这些激素在生长、发育和应激中的作用是如何与衰老相结合的。

脱落酸（abscisic acid）在生长、发育和应激过程中有一些功能与衰老密切相关。在干旱条件下，这些激素会诱导气孔关闭，气孔关闭会降低由蒸发引起的水分减少，但同时也减少了二氧化碳的摄入量，进而降低了光合作用能力。光合作用的下降可以导致衰老程序的启动。脱落酸面对不同应激时，通过抑制细胞生长（尤其是芽部和叶片中细胞)作出反应。抑制细胞的分裂或细胞的伸长可以导致一些衰老相关蛋白的表达。最终，脱落酸增加了叶片脱离处乙烯的含量。



图 6.19 乙烯控制果实成熟。乙烯通过关闭抑制成熟基因的表达来引发果实成熟过程。(由 L.Whitaker/Getty 提供)

长久以来，人们知道**乙烯**（ethylene）可以刺激果实成熟和叶片脱落（图 6.19）。近期研究同样发现，在衰老的叶片中乙烯的浓度有显著的上升。此外，一些分子层面的分析表明，在衰老过程中，许多与乙烯生物合成相关的基因都有所上调。至于乙烯含量上升具体位于程序性衰老的哪个时间段，早期或晚期尚未确定。与上面提到的另外三种植物激素一样，我们不知道乙烯的产生是衰老的诱因还是衰老产生的结果。

茉莉酸（jasmonic aci，methyl jasmonate，茉莉酸甲酯）和**水杨酸**（salicylic acid）分别因对损伤和病原生物的响应而闻名，茉莉酸与叶片衰老的关系源自于它对叶绿体的作用。在涂抹过茉莉酸的叶片中，叶绿体降解速率远远高于对照组叶片。经过基因改造，对茉莉酸甲酯不敏感的植物呈现出衰老延缓的现象。DNA 微列阵芯片分析表明，茉莉

酸诱导的衰老转录组和年龄相关衰老的转录组中有一些基因是一致的。

核心概念

- 植物细胞区分于动物细胞的三个特殊结构：细胞壁、色素体和中央大液泡。
- 光合作用，发生在叶绿体中，通过一个包含 CO_2、水和光的反应合成葡萄糖的过程。
- 植物激素（plant hormone, 又称 phytohormone），主要参与植物生长和发育过程。
- 植物衰老是一个不断发展的过程，在进化上是为了实现最优的再生。
- 植物衰老发生分为两个阶段。程序性衰老包括有目的的、受基因调控的叶绿体及其他细胞器的降解，与此同时维持线粒体和细胞核的功能。随机衰老是一个不受调节的、随机的过程，在这期间维持细胞完整性的正常结构——细胞壁、细胞膜和液泡会解体。
- 关于植物衰老的绝大多数信息来源于对叶片的研究。叶片衰老可以分为三个阶段：起始、降解和终止。
- 在衰老的降解阶段，葡萄糖和果糖聚集在叶片细胞的细胞质基质中，蔗糖的合成逐渐停止。细胞质基质中葡萄糖的上升刺激己糖激酶的表达，己糖激酶反过来又刺激蛋白酶的表达。
- 在叶绿体降解阶段，细胞质基质中葡萄糖的聚集主要有两个来源：细胞内的淀粉颗粒和来自于韧皮部的蔗糖上传（作为葡萄糖和果糖）。
- 叶绿素的降解是一个有次序的、基因控制的过程，同时它还标志着叶片运往其他植物组织的营养成分类型的转变。
- 叶绿素降解的副产物会刺激一些进一步参与到叶片细胞降解过程中的酶的表达。细胞膜完整性的丧失使得程序性衰老结束，标志着随机衰老的开始。
- 启动叶片衰老的环境因素还未被完全了解，但是似乎光照量和光的种类都对叶片衰老的启动有着重要作用。
- 应激导致的改变，如干旱、极端温度及昆虫感染，刺激了植物激素的合成，并且诱发了衰老相关的光合作用下降。

讨论问题

Q6.1　解释为何植物衰老被认为是植物发育的最后阶段。

Q6.2　简单描述程序性植物衰老和随机植物衰老在分子方面的不同。

Q6.3　列出在程序性衰老过程中，分子层面事件发生的顺序。

Q6.4　程序性叶片衰老导致了韧皮部蔗糖浓度的下降。这一观察现象是否反映了由于光合作用下降，引发了细胞内葡萄糖和果糖合成量的下降呢？解释之。

Q6.5　描述为何植物细胞在程序性衰老过程中，比处于非衰老过程的正常功能下使用更多的能量。

Q6.6　植物衰老遗传程序的高度进化通过衰老前期和衰老过程中叶绿素降解信号通路的差异被证实。解释这一现象。

Q6.7 解释为何在正常功能细胞膜中发现的脂肪酸，在叶片衰老生物膜降解过程中也发挥重要作用。

Q6.8 程序性衰老向随机衰老的转变可以用能源代谢向储藏代谢的转变作为特征标志。能源代谢和储藏代谢分别指什么呢？储藏代谢在植物繁殖特性中扮演何种角色呢？

Q6.9 讨论动物及植物在有丝分裂细胞衰老过程中的不同。

Q6.10 解释成年植物中向光性的缺乏是如何启动叶片衰老的。

补充阅读

基础植物生物学

Alberts B, Bray D, Hopkin K, et al. (2010) Essential Cell Biology. New York: Garland Science, pp 452-494.

Sadava D, HellerHC, Orians GH, et al. (2007) Life: The Science of Biology, 8th ed. Sunderland, MA: Sinauer.

Stern KR (2006) Introductory Plant Biology, 10th ed. Boston: McGraw-Hill.

Whitmarsh J & Govindjee (1999) Concepts in Photobiology: Photosynthesis and Photomorphogenesis (Singhal GS, Renger G, Sopory SK et al., eds). New Delhi: Narosa, pp 11-51.

植物衰老生物学

Bleecker AB (1998) The evolutionary basis of leaf senescence: method to the madness? *Curr Opin Plant Biol* 1: 73-78

Gan S (2003) Mitotic and postmitotic senescence in plants. *Sci Aging Knowl Environ* 38:RE7

Guo Y, Cai Z & Gan S (2004) Transcriptome of *Arabidopsis* leaf senescence. *Plant Cell Environ* 27: 521-549

Leopold AC (1975) Aging, senescence and turnover in plants. *Bioscience* 25: 659-662

Lim PO, Kim HJ & Nam HG (2007) Leaf senescence. *Annu Rev Plant Biol* 58:115-136.

Matile P, Hortensteiner S & Thomas H (1999) Chlorophyll degradation. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol* 50: 67-95.

Noodén LD (ed) (2004) Plant Cell Death Processes. San Diego: Academic Press.

Oparka KJ (1990) What is phloem unloading? *Plant Physiot* 94:393-396.

启动植物衰老

Kim H J, Ryu H, Hong SH, et al. (2006) Cytokinin-mediated control of leaf longevity by AHK3 through phosphorylation of ARR2 in *Arabidopsis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 814-819.

Müiler B & Sheen J (2007) Ara b idopsis cytokinin singaling pathway. *Sci STKE* 2007: cm5.

Niinemets U (2007) Photosynthesis and resource distribution through plant canopies. *Plant Ceil Environ* 30: 1052-1071.

（李丽媛　胡凯强　译）

第 7 章　人类的长寿

“当考虑到年轻所特有的问题时，年老也就不会成为一件糟糕的事了。”

——Maurice Chevalier 演员 (1888—1972)

迄今为止，我们对**衰老**（aging）和**长寿**（longevity）的探讨都集中在通过观察低等真核生物而发现的基本生物学机制方面。我们建立了一个适用范围较广的假说，即长寿在动物和植物中存在进化，而衰老则是随机和无序的现象。长寿的进化是通过基因选择使部分个体生存至生育年龄而完成的，而衰老则是通过自然选择的退行力量来阻碍引起“衰老”表型的基因的修复。

当把注意力转移到人类自己时，我们必须回答的一个基本问题是：对于衰老和长寿，人类是否也遵循类似其他种群的进化模式？环境尽管是达尔文自然选择学说中物种进化的根本动力，但它可能并不像影响其他物种那样影响人类的适应能力。现代人类（*Homo sapiens*）拥有巨大的脑部，这使其成为除了少数几种非人灵长类动物和海洋哺乳动物之外唯一有能力去改变环境以适应自己生存的物种。能够改变环境对于人类的生存有着重要的意义。例如，建造房屋、栅栏和围墙可以提供避难所及防御外敌；制造和穿着衣物可以抵御恶劣的天气；农业的兴起和应用可以避免饥荒。因此，存在着这样的可能性：由于我们对环境的改变，环境因素影响我们和其他物种长寿的根源有所不同。

本章主要阐述人类的长寿。我们从探讨人类长寿的起源开始，并讨论现代人类寿命的理论基础。注意，我们特别使用了“人类长寿的起源”而不是“人类长寿的进化”。这样写主要是为了区别现代智人与**古人类**（*Homo*），如**海德堡人**（*Homo heidelbergensis*）和**尼安德特人**（*Homo neanderthalensis*）。虽然现代人类继承了古人类经进化选择后保留下来的长寿基因，但高级智慧使我们形成了与古人类显著不同的生命周期和死亡的轨迹。这些轨迹还在持续进化的过程中。最后，在人类长寿和寿命起源的理论基础方面，本章的第二节将介绍一些历史性和近期的研究结果。

人类长寿的起源

在第 3 章里我介绍过，对果蝇采用人工选择的方法进行筛选的实验结果遵循 Peter Medawar 的长寿进化理论和 W. D. Hamilton 的数学模型，但是相同的实验不可能对人类进行。对于人类而言，我们只能寻找其他非侵入性的方法来验证长寿的进化理论。由生物学和人口统计学交叉融合而形成的**生物人口学**（biodemography）的出现为研究专属于人类的长寿起源提供了一个新的方法。生物人口学本质上是通过构建模型来

预测人类长寿起源的一门数学和理论科学。这些数学模型整合了考古学、人类体格学、遗传学和进化论等多个学科领域的实验结果及死亡分析的理论。

因此，在本节中，我们将利用生物人口学去探讨人类长寿的起源。首先，我们将阐述生物人口统计学的一般原理，这些原理将用于建立预测人类长寿起源的模型，并促使我们提出一个全新的理论：在所有物种中，由于人类具备超级的智慧和改造环境的能力，我们长寿的起源是独一无二的。

人类的死亡率是兼性的

对低等真核生物和啮齿类动物进行的分子及细胞实验，使我们能够相当准确地区分衰老、长寿和年龄相关性疾病的差异。由严格控制条件的动物实验结果可以推导出长寿是通过基因选择使生物生存到生殖年龄的副产物（见第 3 章）。采用类似的实验室技术，研究人员观察到另外一种测量寿命的方法，即平均寿命，它似乎与生命过程中偶然或随机的效应关系更为密切。这样，我们可以定义**长寿**（longevity）为某一物种可能生存的最长年龄，**寿命**（life span）为该物种内某一个体生存的时间。

运用生物人口学的方法对人类死亡的研究难以区分归因于遗传的内在死亡率和环境的外在死亡率（见第 2 章在衰老研究中对于“内在”和“外在”死亡率的讨论）。另外，影响人类长寿的环境因素也不能单独分离出来进行分析。在对人类长寿的起源进行生物人口学预测时，由年龄相关性疾病或环境因素导致的死亡多用数学方法进行校正。也就是说，生物人口学家把环境因素作为他们数学模型中的一个关键变量。人类通过认知推理，而不是简单的本能来对环境改变作出反应。人类通过改变环境以适应自身的需求，而这种能力使现代人类的死亡和长寿均具有独特的特点。

人类能够改造环境的能力引出了生物人口学最重要的一个原理：人类的死亡率是**兼性的**（facultative）。在生物人口学中，术语“兼性”指环境影响因素使死亡率或死亡率曲线具有极大的可塑性。也就是说，死亡率并非如 Gompertz 分析预测的那样（见第 2 章）是固定不变的。死亡率可塑性产生的原因是人群中影响个体死亡的环境因素各不相同，这些差异是极大的并在持续变化之中。虽然总人群死亡率呈现出某一特定的 Gompertz 死亡模式，但亚人群的死亡率却存在显著的差异。许多生物人口学家认为这些亚人群对人类长寿的起源具有重要的影响。

在这里，我们用历史上人群中出生人口数随季节变动的例子来阐述死亡率兼性的特点及其对长寿的影响（图 7.1）。在营养物质数量最多、质量最好的时期，即粮食收获期或之后（北半球 9 ~ 12 月）出生的婴儿，往往比那些在冬天（1 ~ 2 月，食物缺乏）出生的婴儿生存时间更长。这种简单的相关性提示生命早期的环境因素能够形成多个具有不同死亡率的亚人群。由于在粮食收获期出生的婴儿死亡率较低，这些亚人群的健康水平更高一些，从而对寿命和（或）长寿产生明显的影响。

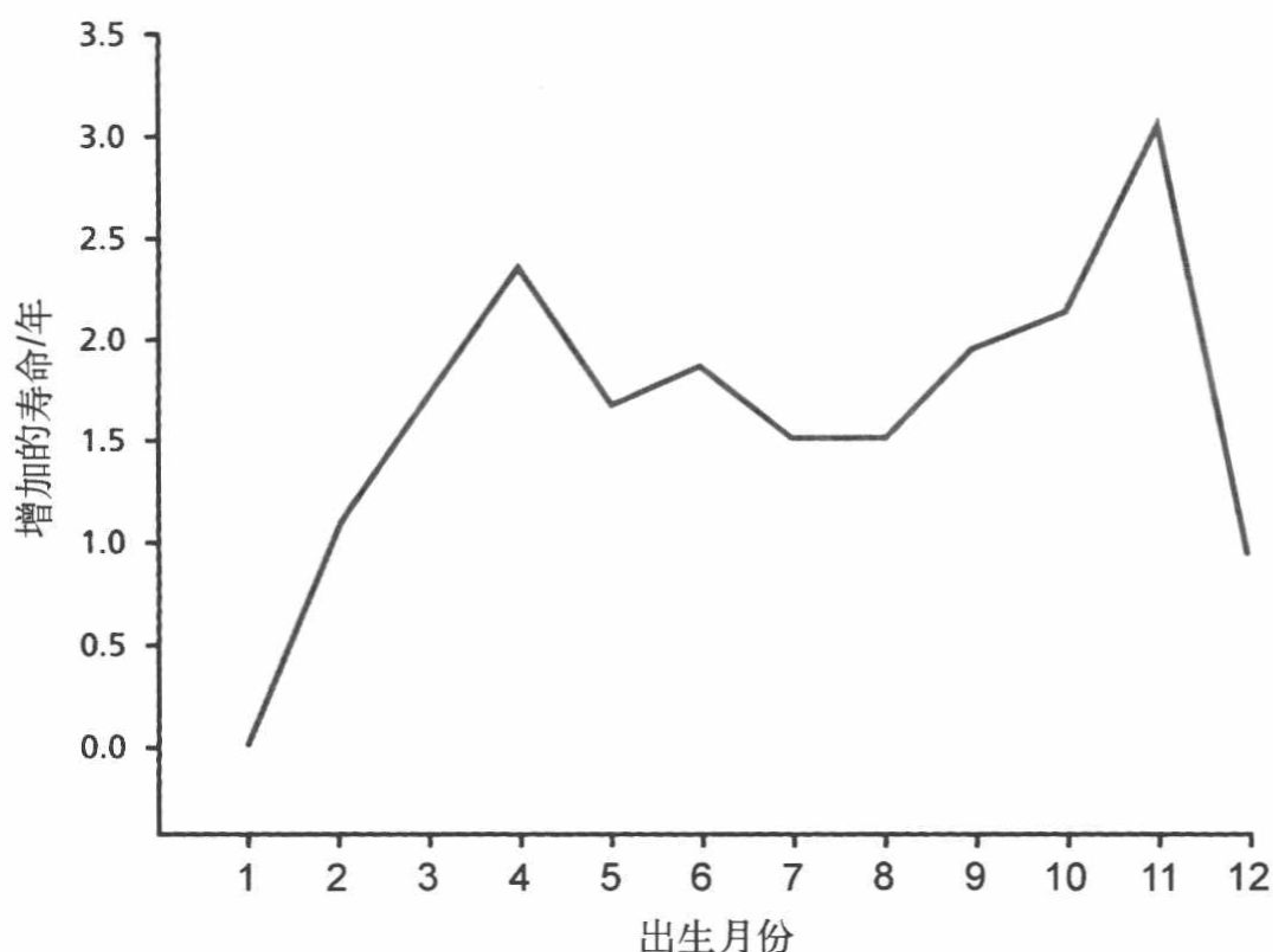


图 7.1　采用生物人口学方法预测女性的出生月份对于寿命的影响。这项研究表明不同的寿命可能与出生时期营养水平的差异有关。这些结果是对 1800 ~ 1880 年间出生在欧洲国家的 6908 名 30 岁以上妇女的寿命进行回归分析后得出的。(摘自 L.A. Gavrilov and N.S. Gavrilov, in Modulating Aging and Longevity [S.L.S. Rattan, ed.]. Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2003. With permission from Springer Science.)

遗传因素使人类死亡率具有显著的可塑性

人类的死亡率是高度可变的，即使采用数学或者统计学方法排除年龄相关性疾病和环境等混杂因素的影响，这种变异仍然存在。此外，生物人口学研究显示，人群总死亡率中包括许多截然不同的亚人群的死亡率。这些亚人群分别具有特定的 Gompertz 死亡率且不同于总人群的死亡率。总之，非环境相关性的变异和具有特异性死亡率的亚人群的存在有力地显示，影响人类长寿的遗传因素同样具有可塑性，并非一成不变（第 2 章里，对于死亡率的遗传可塑性的实验证据有详细的讨论）。地中海果蝇的实验研究表明，老年果蝇的死亡率从 Gompertz 死亡率曲线中分离出来，表现为持平，然后再降低（见图 2.19）。一般认为，这种老年果蝇死亡率的差异意味着群体中存在着不同的长寿基因型。生物人口学家认为这些不同的基因型早就存在于整个进化历史中，并且可能在决定人类长寿的基因选择中起作用。

遗传可塑性对死亡率的作用给生物人口学家提供了预测人类长寿起源的进化论基础。我们可以设想，早期人种中拥有足够多样的遗传可塑性以产生各种不同的死亡率。在这个人群中包括不同的亚群，其中一些亚群在生育年龄结束前便走向死亡；与之相反，有些亚群在其生育年龄结束之后仍能生存很长时间。尽管可能只比存活时间短的亚群稍微健康一点，存活时间长的亚群拥有更长的育龄期，也显得更为健康。在进化的过程中，产生长寿命和长育龄期表型的基因被选择保留下来，而引起短寿命和短育龄期表型的基因则逐渐被淘汰（见第 3 章对基因漂移和突变积累的讨论）。人类基因组的漂移将朝着寿命越来越长的方向持续进行。

长寿人群的死亡率不尽相同

遗传因素可能是寿命较长的人群死亡率存在差异的原因。但在过去，由于没有足够的个体可以达到较高的年龄，进行这方面的验证是非常困难的。要想获得死亡率存在差异的证据，研究者只能观察有一些成员能活到较高年龄的家庭。而现在，全球有许多相关的科学研究正在进行。这些研究小组利用长寿人群的队列去研究遗传与寿命的关系，其中长寿者一般定义为年龄超过 100 岁的老人——**百岁老人**（centenarian，在美国，100 岁以上的老人的数量为 10 000 ～ 200 000 人）。这些研究多是刚刚开始，因此大部分仅局限于人口学方面的分析。虽然一些关于百岁老人的研究已开始寻找极端长寿相关的基因，但是由于仅获得了初步的结果，还无法在这里进行讨论。

此外，对百岁老人兄弟姐妹或双胞胎死亡率的研究可以用来评估遗传对于人类长寿的贡献。百岁老人的兄弟姐妹或双胞胎拥有与这些老人相似的遗传结构，从而能够提供人口学证据以证明长寿与遗传相关。多项研究采用了这种方法并得出相似的结果：百岁老人的兄弟姐妹或双胞胎的生存概率和死亡率明显不同于一般人群。例如，新英格兰百岁老人研究发现，百岁老人的姐妹和兄弟能够活到 100 岁的概率分别是一般人群的 8 倍和 17 倍。该研究还表明，在生命周期的各个年龄段中，百岁老人兄弟姐妹的死亡率大约是美国人口总死亡率的一半（图 7.2）。总之，虽然还需要很多研究去进一步证明人类长寿的遗传成分，但是从既往研究的结果来看，可以认为基因是决定长寿的重要因素。

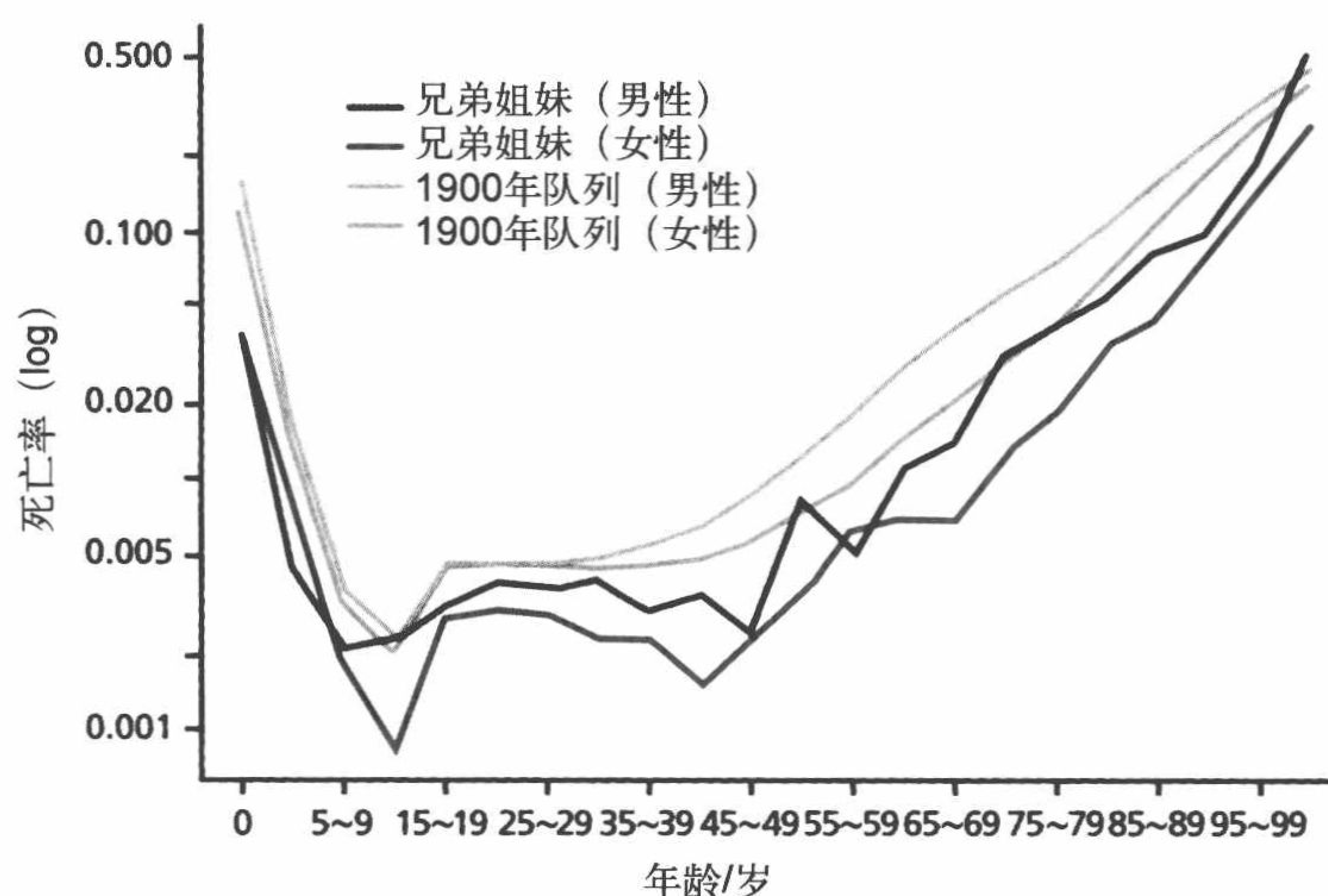


图 7.2　一个 1900 年出生队列及百岁老人的兄弟姐妹在各个年龄段的死亡率。这些资料显示百岁老人的兄弟姐妹在各个年龄段的死亡率都显著低于 1900 年出生的美国一般人口的死亡率（见图 2.15 对特定年龄段死亡率斜率改变的解释）。（摘自 T.T. Perls et al., *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* 99:8442-8447, 2002. With permission from National Academy of Sciences.）

智能改变了人类的死亡率

达尔文的生殖适应法则将一个种群的健康与对环境条件的适应紧密联系起来。对于地球上的大部分物种来说，适应的出现纯粹是随机事件。因为只有当个体出现可以增加其生存到生殖年龄概率的等位基因时，适应才能够遗传下来。也就是说，对绝大多数物种而言，死亡率同样是对环境的适应（见第 1 章）。人类的长寿可能部分源自我们的高等智能。这种智能使我们通过改造环境来适应基因，从而改变死亡的特征。例如，尖锐的石头和骨头等工具的使用提升了我们狩猎的能力，增加了我们膳食中食物的种类。因此，早期人类可能具有更好的营养条件，这使得我们的体型比其他灵长类大，从而形成显著的生存优势。针线的发明使人类拥有更好的衣物，从而允许我们能够生活在与自身生理机能差异较大的地理环境中。我们不再仅仅依赖本地环境去获取食物，而是可以转移到有食物的地方，从而获得了一个重要的生存优势。

通过改造环境以获得生存优势的智能可能对母亲和婴儿的存活有着重要的影响。食物与营养数量的增加和质量的提升，以及简单工具的发明和技术的进步都会减少孕妇分娩时的死亡率，并可能产生两种结果——人类死亡率的降低和越来越长寿。

首先，分娩后能存活下来的孕妇可能拥有更多的后代。拥有的后代越多，孩子生存到生殖年龄的机会就越大。能生存到生殖年龄意味着该个体可能有更好的基因，能很好地抵御感染和其他恶劣的环境条件。因此，孕妇分娩过程中死亡率降低的这种人类智能的产物可能使后代获得低死亡率和更长寿命的基因。

其次，更好的营养和更强的抵御恶劣天气的能力使更多的资源分配给后代，从而降低了婴儿死亡率。在下一节中你会看到，婴儿死亡率对寿命具有重要的影响。婴儿死亡率的降低也会使出生婴儿数减少，使父母将资源集中在较少的后代上面，从而增加了后代的整体生存质量。

高等智能使人类具有独特的长寿轨迹

高等智能使我们拥有改造环境的独特能力，这是形成人类长寿特点的基础。但研究者不能直接测量人类祖先的智力，因为我们无法对化石进行智力测试。所以，生物人口学家常借助于智力的间接测量方法，亦即用人类体格学、进化论或生态学的方法去支持他们对人类长寿起源的数学预测。为此，人们通过测量活体动物大脑的体积，或从化石颅骨内腔体积的大小来推测出大脑的尺寸，并以此来估计智力的高低。

几十年来，人们知道哺乳动物的大脑尺寸、体重和寿命呈正相关（图 7.3）（也可见第 1 章）。一般来说，大脑体积越大，体重越重，动物的寿命越长。这些相关性也显示灵长类与非灵长类动物存在不同的发育遗传学分离。从图 7.3 中我们可以看到，人类和灵长类动物的体重及脑体积数据落在回归线以上，而啮齿类和有蹄类动物的数据则落在回归线以下。这意味着灵长类动物（包括人类和非人类的）在身体 / 大脑的重量与寿命的相关性方面已经与其他动物分离开来。而且，人类大脑 / 身体的重量与寿命的相关性也与其他灵长类动物显著不同，显示灵长类内部出现了智力的发育分离。因此，

生物人口学家一般会把对于人类长寿起源的分析限制在灵长目。

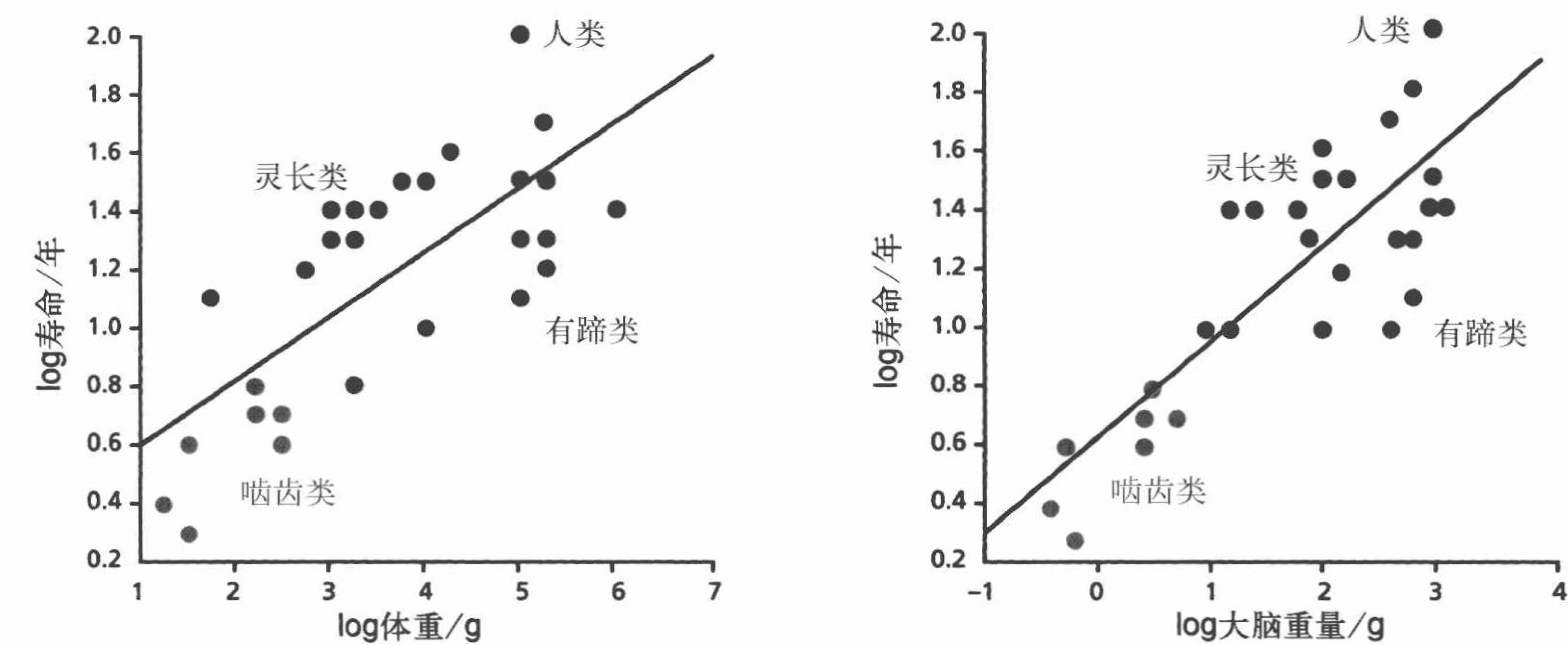


图 7.3 哺乳动物体重或大脑重量与寿命的相关性。图中显示人类的寿命显著大于体重相似的有蹄类动物（哺乳动物中的几个有蹄目）的寿命。体积较大的大脑是形成人类与其他三种哺乳动物寿命显著不同的基础。（摘自 G.A. Sacher, in Lifespan of Animals [G.E.W. Wolstenholme and M. O'Connor, eds.], London: J.A. Churchill, pp. 115-141, 1959. Little Brown and Co. With permission from Elsevier.）

新大陆和旧大陆猴子的大脑比人类小，它们的寿命也比人类明显要短（图 7.4）。再者，类人猿体重虽然与人类相近，但其脑部体积偏小，寿命较短。如果我们进一步把分析集中在人科，便会发现脑体积和寿命之间仍然存在很强的相关性（图 7.5）。现代人类和系统发育相近的亲缘物种间的寿命也存在着显著的差别。南方古猿（*Australopithecus afarensis*）经过 300 万年进化为直立人（*Homo erectus*），后者的大脑比前者约重 450g，寿命也比前者约长 15 年。70 万年后的现代人类的大脑重量约比直立人增加了 400g，这转化为 60 ～ 70 年的寿命增长。因此，人类学的数据显示现代人的智能（脑尺寸）使人类的死亡率和寿命轨迹显著不同于我们的进化祖先。

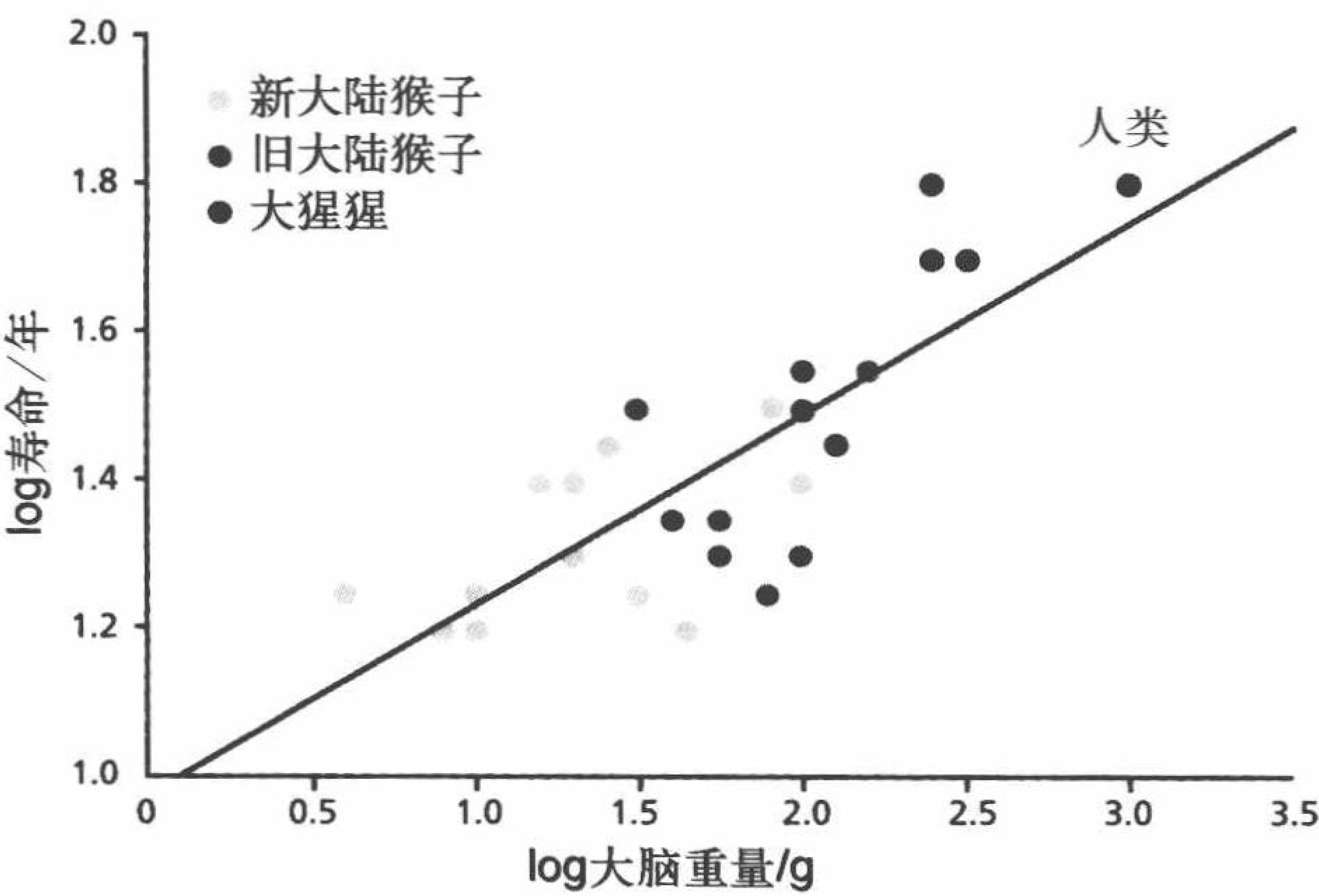


图 7.4 人类及其系统发育相近的亲缘物种间大脑重量与寿命的相关性。这些数据显示，与形态相似的物种相比，大脑的重量也是人类长寿起源的关键因素。（摘自 J.R. Carey, Longevity: The Biology and Demography of Lifespan, Princeton, NJ: Princeton University Press, 2003. With permission from Princeton University Press.）

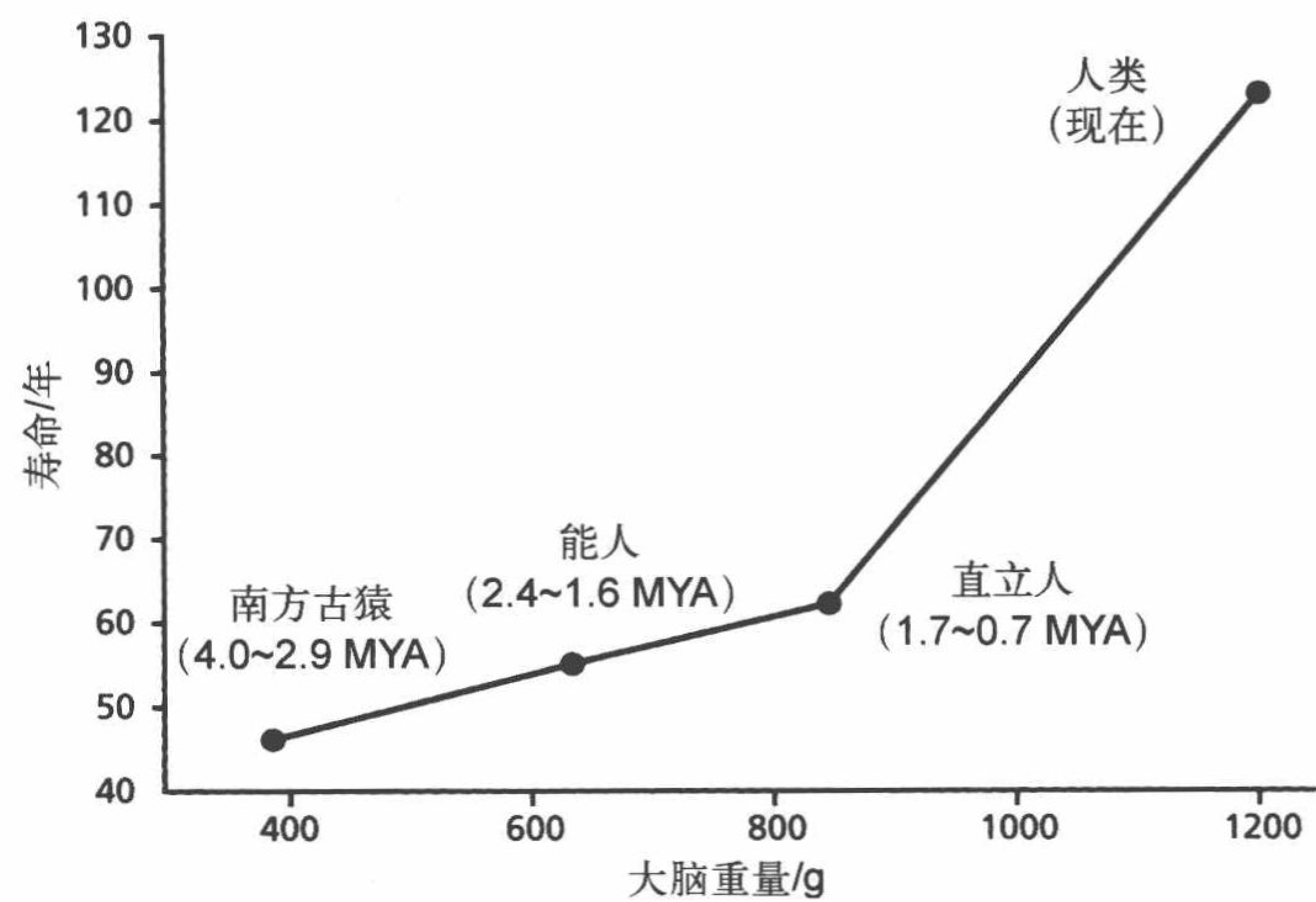


图 7.5　人类与早期人科大脑重量与寿命的相关性。南方古猿、能人和直立人的寿命是基于对化石内牙齿和骨骼发育的评估而得出的，大脑的重量是通过颅内体积估计出来的。MYA(million years ago)，百万年前。(摘自 H.M. McHenry, *J. Hum. Evol*. 27:77-87, 1994. With permission from Elsevier.)

遗传对人类寿命的影响较小

前面我们着重阐述了智能使早期智人通过改造环境来增加存活率，并建立起有助于延长寿命的遗传漂移的条件。换而言之，人类的寿命似乎符合 Medawar 和 Hamilton 进化论的预测（见第 3 章）。我们一般认为“寿命”一词可应用于某一物种的个体，而不是该物种本身，而且其主要取决于个体衰老的速度，亦即个体的寿命长短是随着时间推移而发生的随机事件。所以，如果进化论是正确的，那么预期遗传对寿命的影响较小。

我们可以通过计算父母与孩子间或双胞胎之间的死亡年龄的相关性来研究这一假设。它们之间的弱相关性将表明，非遗传因素比遗传因素对现代人类寿命的影响更大。

研究结果显示，1903 年以来，父母与后代的死亡年龄之间呈现非常弱的相关性。这就是说，与流行的观点相反，我们的寿命并非由父母决定。表 7.1 显示了 19 世纪出生的法裔加拿大人中遗传对寿命的贡献。虽然对于后代来说，不同的死亡年龄组，以及不同的性别中遗传对寿命的贡献并不相同，但遗传对寿命的影响不超过 10% ~ 16%。而评估同卵双胞胎（等同于一个人）和异卵双胞胎（等同兄弟姐妹）的死亡年龄时也发现了类似的结果：在 2800 对丹麦双胞胎中，发现遗传对寿命的贡献率不超过 25%。总之，父母与后代间、双胞胎之间死亡年龄的对比有力地说明现代人的寿命受与智能有关的非遗传因素的影响更大一些。在下一节中你会看到这些非遗传因素的本质。

表 7.1　通过比较父母与后代的死亡年龄，得出遗传对寿命贡献的相关系数

后代死亡年龄	父亲 / 儿子	母亲 / 女儿	母亲 / 儿子	父亲 / 女儿
<20 岁	0.043	0.241	0.014	0
>20 岁	0.129	0.106	0	0.190
>50 岁	0.101	0.112	0	0.067
合计	0.101	0.161	0.052	0.072

注：相关系数显示了两个变量间关联的强度。它的值为 –1.0 ~ 1.0。关联系数大于 0 时为正相关，小于 0 时为负相关，等于 0 时为不相关。相关系数越接近 1.0 或 –1，两个变量间的关联强度越大。一般来说，相关系数大于 –0.3 而小于 0.3 时，关联度较弱。（摘自 P. Philippe, *Am. J. Med. Genet.* 2:121-129, 1978. With permission from John Wiley and Sons.）

20 世纪人类寿命的延长加快

生物人口学的理论框架提示，智能是人类独特的死亡率和寿命轨迹背后的根本原因。但是，这一独特的轨迹并非"突然"出现的，而是在 100 万 ~ 120 万年前，随着直立人逐渐进化为现代人，以及人类大脑体积的增大而出现的。当然，人类必须在社会和文化方面发展起来，才能利用高等智能对寿命和死亡率产生影响。例如，通过口头或原始文字分享信息对农业技术的传播是至关重要的，这些技术在狩猎采集的社会可以减少饥饿的发生。这些信息从一群人传播到另外一群人需要联系不同区域的道路，这个过程里就必须使用简单的工程技术，而这些技术只能通过人类的智能进行开发（见第 1 章，通过昆虫来研究社会群体对长寿和死亡的影响）。

知识的积累能够引起人类寿命的延长。但是纵观人类的大部分历史，这一步伐的速度一直都很慢。直到 17 世纪启蒙运动的出现才加快了生物和医学发现的速度。从以农业为主的社会向工业经济社会的转换需要更多受过良好教育的劳动力。随着大众教育的普及，技术也随之进步。显微镜等医学新技术的应用促使人们发现了细菌，并最终使公共卫生政策得以建立，从而减少了感染的传播，延长了人类的寿命。

在 20 世纪之初，借助于人类智慧开发出来的技术大大降低了致死性疾病的发生率，显著地延长了人类的寿命。从 1920 ~ 1950 年的 30 年期间，人类的平均寿命增加了 75% 以上。许多人口学家和生物人口学家认为，这个寿命上的大跃进使人类走上了一个与短短 100 年前截然不同的、全新的进化道路。在这一节中，我们将探究 20 世纪人类寿命空前增长的原因。首先我们将简单介绍不同历史阶段人类的寿命，然后讨论现代生物学研究的兴起，及其如何影响发展中国家现在的人口的死亡率和寿命的延长。

在人类历史的大部分时间里，平均寿命都小于 45 岁

测定历史人口的平均寿命是非常困难的。寿命表和年龄调整的寿命期望值的测定直到 1750 ~ 1800 年间才开始出现。因此，之前的平均寿命和最长寿命值只能利用间接数据，如骨骼残骸、碑文和宗教典礼的记录等进行估计。利用骨骼残骸来精确测定

年龄的方法在很大程度依赖于骨骼的骨化状态。如果死者年龄很小或很大，那么骨化作用就很弱，在去世后骨骼会以较快的速度分解，从而使年龄的准确测定变得非常困难。因此，通过骨骼残骸估算出的寿命数据往往高估了平均寿命而低估了最长寿命值。另外，从碑文中获得的死亡年龄不能用来代表整个人群，因为仅有部分有钱人能买得起墓碑。通过墓地获取的数据同时也把具有火葬而不是土葬习俗的人群排除在外。

尽管在有人口统计以前对于年龄的测定有很大的局限性，但通过考古学证据我们仍然可以看到，自新石器时代（约公元前 5000 年）到启蒙运动（开始于公元 1600 年）期间，人类的平均寿命稳定保持在 30 ～ 40 岁（图 7.6）。通过颅顶骨缝闭合的方法，研究者对葬于公元前 3500 年到公元 1300 年间的希腊墓群中的残骸进行年龄的测定，发现男性和女性的平均死亡年龄分别为 32 ～ 38 岁和 28 ～ 33 岁。尽管在这个墓地中没有发现超过 60 岁个体的骨骼，但是古罗马墓碑显示，一些人的确能够活到 80 ～ 90 岁。所以，虽然古代的人口平均寿命只有现代发达国家人口平均寿命的一半，但古罗马墓地的碑文表明在这两个不同时期，人口的最长寿命是接近的。

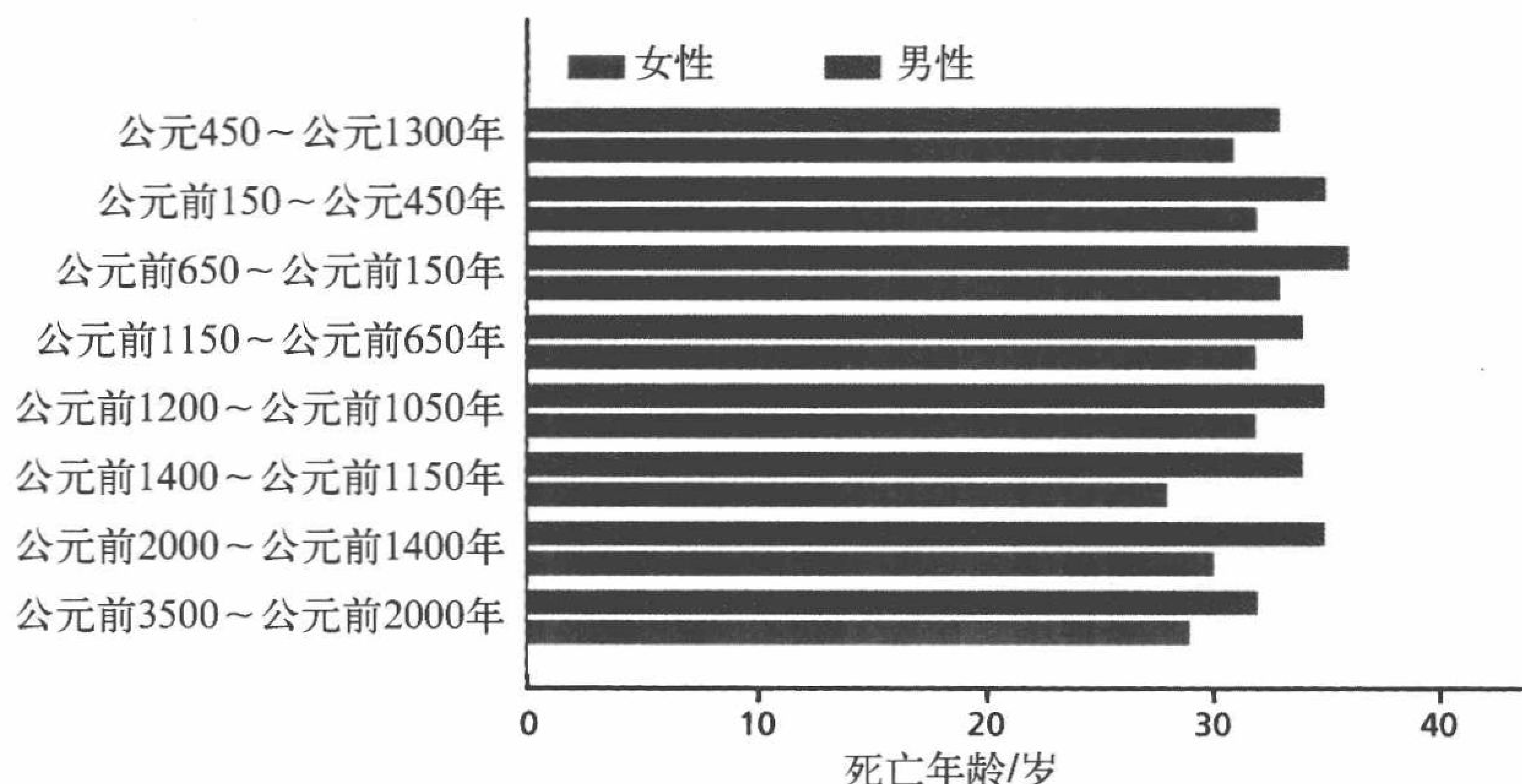


图 7.6　根据希腊墓地中的骨骼残骸估计当时男性和女性的平均死亡年龄。这一研究中的个体死于公元前 3500 年到公元 1300 年间。数据显示，在人类历史上，多数人的平均寿命为 30 ～ 35 岁。（摘自 G.Y. Acsadi and J. Nemeskeri, History of Human Life Span and Mortality, Budapest: Akademiai Kiado, 1970, p. 346.）

约在公元 500 年左右，罗马帝国的衰落使有序的治理结构逐渐解体。这导致之后的 1200 多年里，用于建立可靠寿命表的人口普查数据的丢失。直到 1850 年前后，对大众人群进行准确人口普查的记录才在欧洲重新开展。但英国教会从 1541 年起便开始保存基督徒洗礼和死亡的记录，这些数据被用来计算 1850 年前人口的平均寿命。与希腊和罗马的墓地数据相比，这些数据表明平均寿命只有很少的增长，达到 30 ～ 45 岁（图 7.7）。因此，根据公元前 3000 年至公元 1820 年间的数据可知，人类在大部分历史上的平均寿命小于 45 岁。另外，生物人口学推断早期人类大脑的体积与当代人类接近，因此在 1850 年以前，人类的智能对寿命的延长并没有很大的贡献。

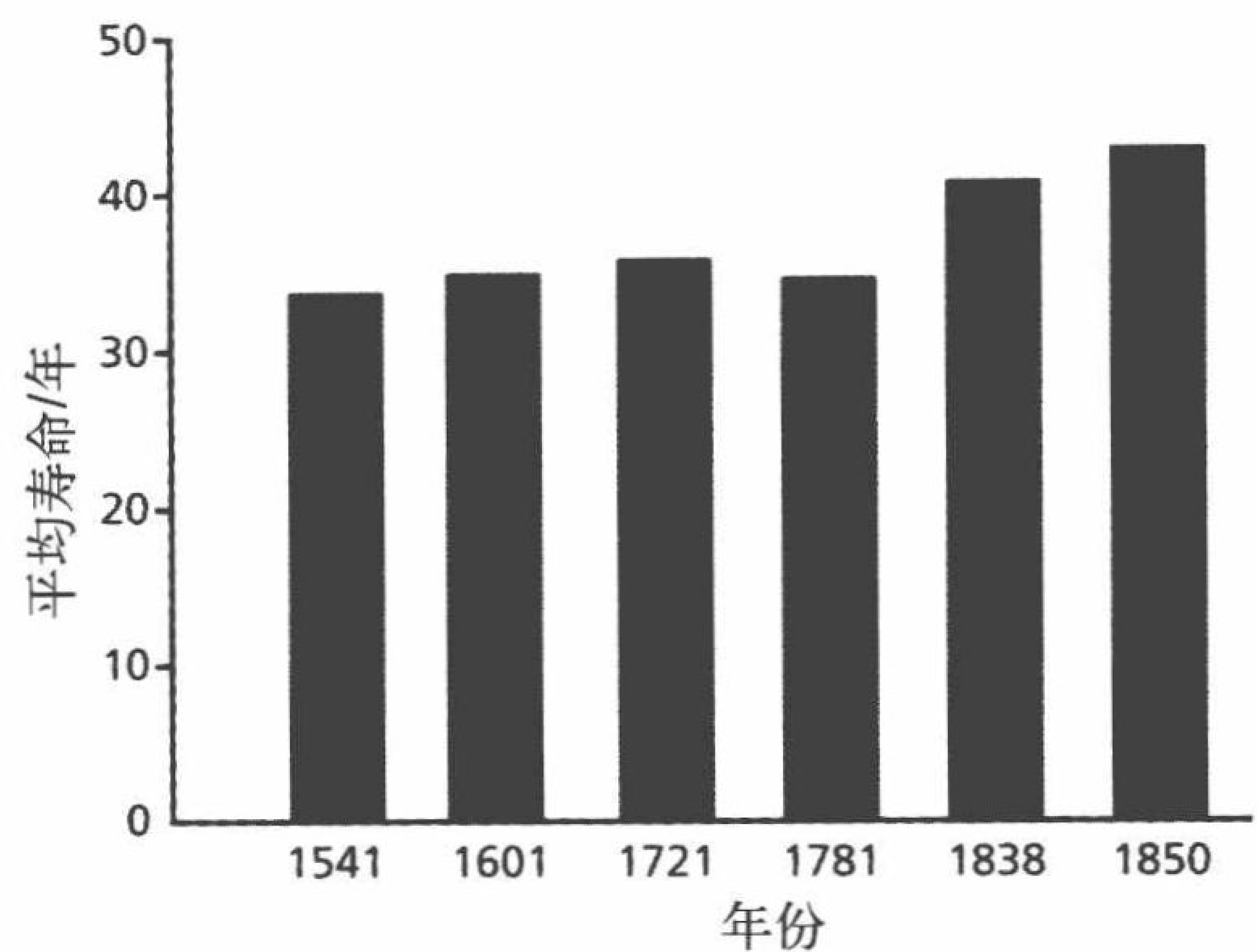


图 7.7 英国教会记录中显示的英格兰和威尔士人口的平均寿命。（摘自 W.E. Smith, Human Longevity, New York: Oxford University Press, 1993. With permission from Oxford University Press.）

控制传染性疾病使人口的平均寿命延长

从 19 世纪初开始，英国人平均寿命的模式开始发生改变，美国人平均寿命则从 1840 年左右开始稳定增长（图 7.8）。这些平均寿命的增长与显微镜的发明和 1676 年安东•范•列文虎克发现细菌直接相关，因为当时传染病是全球第一位死亡原因。细菌的发现和 18 世纪微生物学的兴起使人们认识到细菌是感染的主要原因。随着政府机构开始制定公共卫生政策，传染病的发病率开始缓慢下降，人口的平均寿命开始逐渐增长。

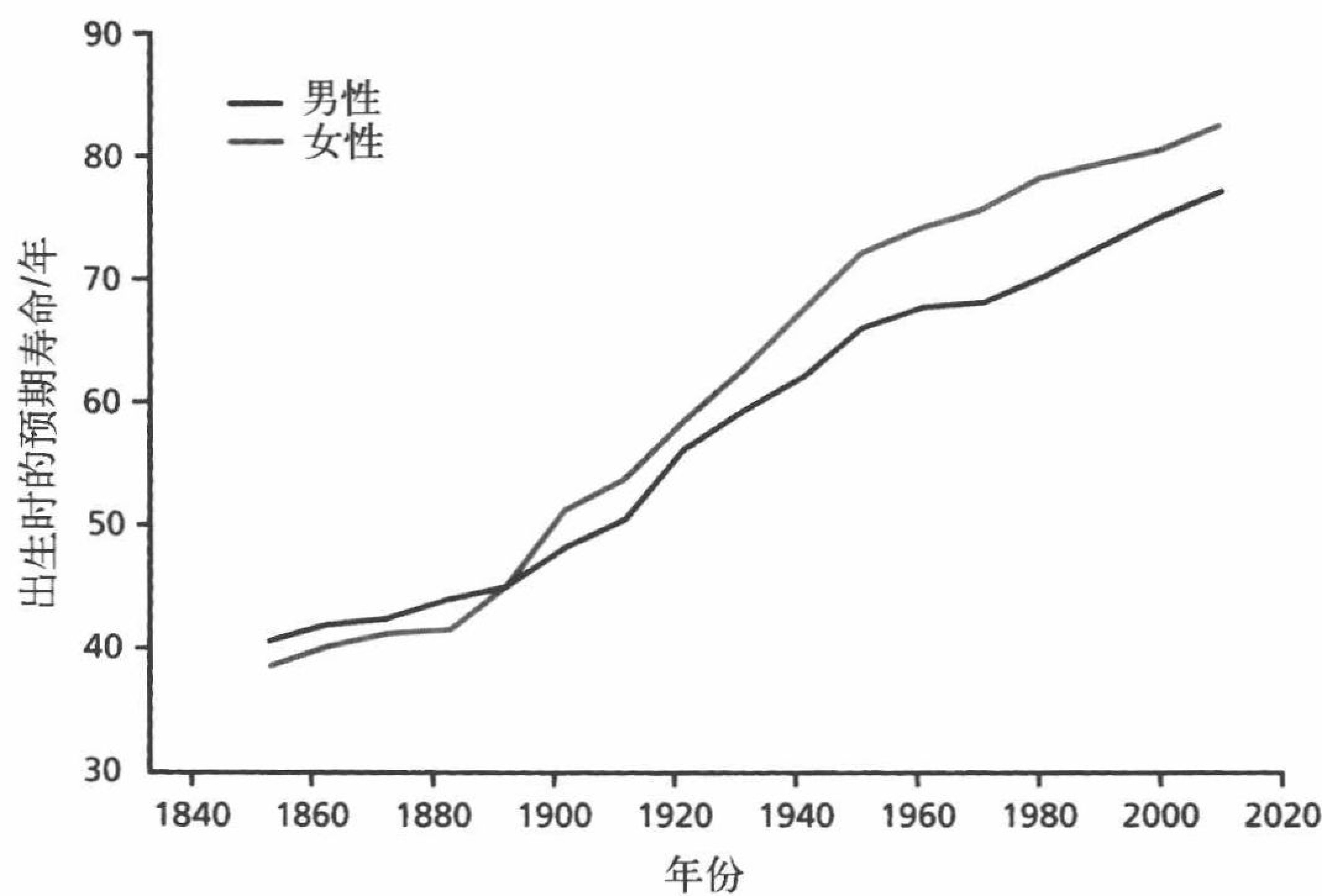


图 7.8 1850 ~ 2010 年美国男性与女性出生时的寿命期望值。在 1930 年以前，男性与女性出生时寿命期望值相近，这主要是由孕妇分娩时的高死亡率导致的。当大部分妇女选择在医院分娩以后，孕妇分娩时的生存率增加，出生时的期望寿命也随之增加。（摘自 Department of Health and Human Services, National Center for Health Statistics, *Natl Vital Stat. Rep.* 54: 19, 2006, www.dhhs.gov.）

1811 年，爱德华•詹纳首次进行了成功的天花疫苗接种。1880 年，路易斯•巴斯德研究出大规模生产疫苗的方法，从而使广泛的接种计划能够得以实施（在巴斯德的发明之前，对传染病的控制只能通过阻止人们接触细菌传染源来进行）。此外，牛奶的

巴氏消毒法于 1908 年在芝加哥被首次使用。这种消毒方法的采用有助于防止将细菌污染过的牛奶供应给人们，从而引起奶源性疾病（如胃肠道感染）。最后，人们建立起保证饮用水安全和污水治理的制度及技术。在疫苗接种和必要的环境清洁卫生得到普及以后，出生时的预期寿命才开始迅速增长。通过图 7.8 我们可以看到，出生时平均预期寿命的快速增长始于 1890 ～ 1900 年。

尽管相对来说，婴儿的传染病患病率偏高，但是不同年龄组的人群均可罹患传染性疾病，这导致各个年龄组都会出现较高的死亡率。例如，1900 年美国人的主要死因是肺炎、流行性感冒和结核（表 7.2）。这些疾病现在都是可以预防的（包括肺炎、流行性感冒、结核、腹泻和食源性疾病）。这些现象支持如下的观点：传染性疾病和不良的环境卫生是导致早死和出生时寿命预期值偏低的重要原因。20 世纪 20 年代后半期，美国政府监督实施了针对腹泻和肺结核的清洁卫生及疫苗接种计划，从而减少了这些致死率高但可预防的疾病的发生。到 2006 年，只有肺炎和流行性感冒仍然排在死因的前 10 位。但是随着流感疫苗接种的推广，这二者的排名会继续下降。总之，20 世纪 20 ～ 30 年代对传染病的预防引起了疾病谱的一个重要转变：遗传起较大作用的疾病，如心脏病和癌症等，逐渐取代了传染性疾病成为人群的主要死因。这些疾病更多地发生在年龄较大的人群中，年轻人群的死亡率因而下降了。

表 7.2　1900 ～ 2006 年美国人前 10 位的死亡原因

1900 年	1920 年	1940 年	1960 年	1980 年	2000 年	2006 年
肺炎和流感	肺炎和流感	心脏病	心脏病	心脏病	心脏病	心脏病
结核	心脏病	癌症	癌症	癌症	癌症	癌症
腹泻和食源性疾病	结核	中风	中风	中风	中风	中风
心脏病	中风	肾病	事故	事故	事故	慢性阻塞性肺炎
中风	肾病	肺炎和流感	新生儿死亡	慢性阻塞性肺炎	慢性阻塞性肺炎	事故
肾病	癌症	事故	肺炎和流感	肺炎和流感	糖尿病	糖尿病
事故	事故	结核	动脉粥样硬化	糖尿病	肺炎和流感	肺炎和流感
癌症	腹泻和食源性疾病	车祸	糖尿病	肝病	自杀	阿尔茨海默病
衰老	早产	糖尿病	先天性畸形	动脉粥样硬化	肾病	肾病
白喉	产褥热	早产	肝病	自杀	肝病	败血病

婴儿死亡率的下降增加了寿命期望值

平均寿命期望值是通过研究当前人群的年龄分布来计算出的未来能达到特定年龄的概率（见第 2 章和附录对寿命表的讨论）。平均出生寿命期望值是由各个年龄组别生存年数和特定年龄组死亡人数的比值计算得到的（在这里是 0 ～ 1 岁）。因此，如果婴

儿死亡率（0 ~ 1 岁）较高，各个年龄组的生存时间（公式中的分子）就要下降；婴儿的死亡率（公式中的分母）增加，那么平均寿命期望值就将缩短。相反的，婴儿死亡率的下降则会使各个年龄组的生存年数增加，从而使平均寿命期望值增加。

在前面讲到，传染性疾病在人类历史的大部分时间里都是主要的死因。由于人类的免疫系统在出生后很多年内不能发育完全，因此婴儿特别容易罹患传染病。所以，一直到 20 世纪 20 年代，传染病都是婴儿的主要死因。此外，在 20 世纪以前，绝大部分婴儿都是在家中出生，主要由接生婆或者其他没有受过专门医学训练的人接生。大部分情况下，威胁婴儿生命的并发症都无法得到治疗。这样，传染病的高发病率和婴儿围产期并发症导致 20 世纪以前婴儿的死亡率一直维持在较高水平（图 7.9）。后来，随着推广公共卫生措施、普及疫苗接种，以及在医院接生新生儿，这些措施显著降低了新生儿的死亡率，增加了出生寿命期望值。图 7.9 显示，1910 年以后婴儿死亡率和出生时寿命期望值呈两条走向截然相反的曲线。

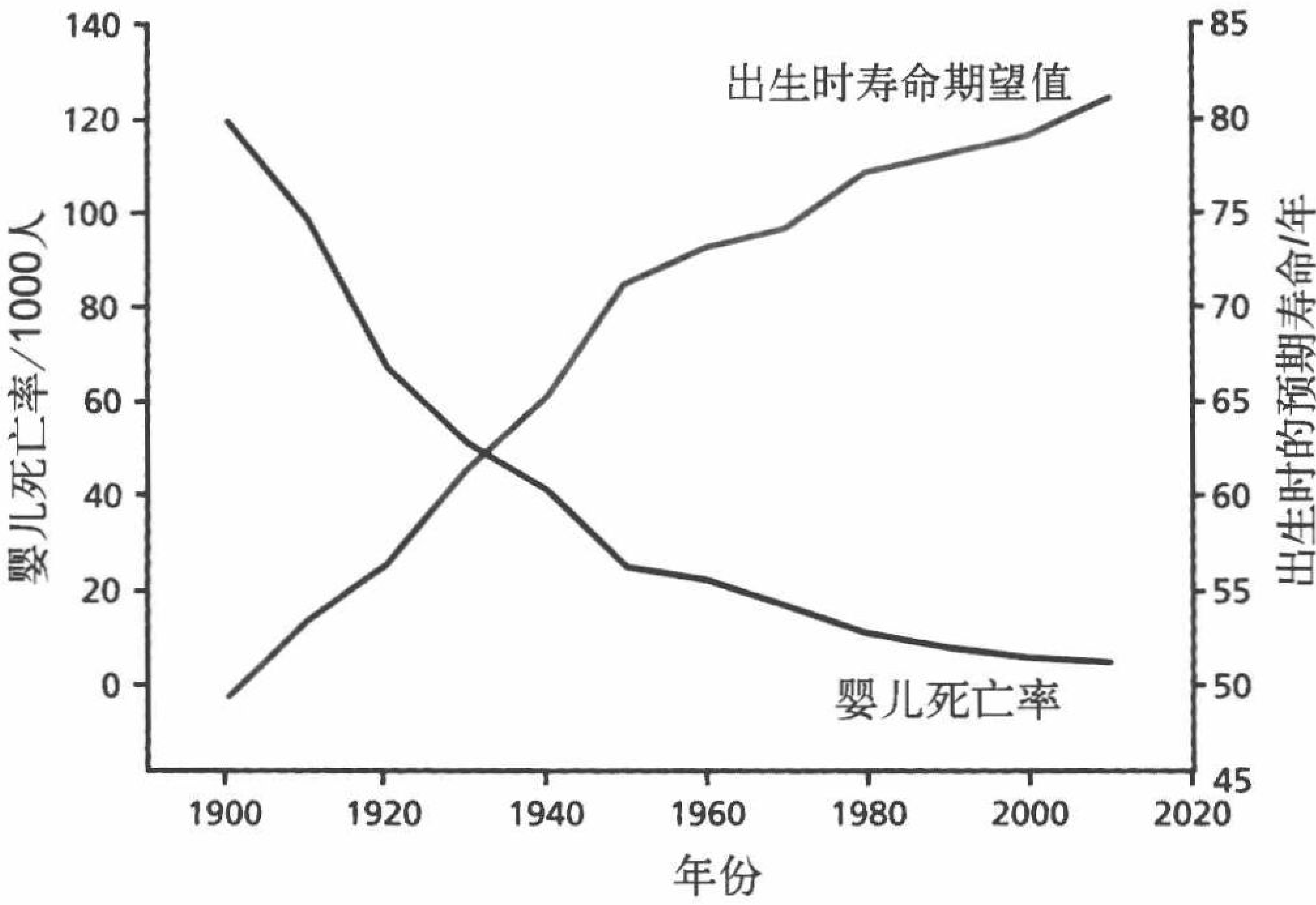


图 7.9　美国女性出生时期望寿命和婴儿死亡率。在 1970 ~ 1980 年以前，婴儿死亡率的下降是老年人口增加的主要原因。（摘自 F.C. Bell and M.L. Miller, Life tables for the United States Social Security area 1900-2100, Washington, DC: Social Security Administration, 2005, p. 194.）

全世界经济发达的国家均具有与美国相似的模式——随着婴儿死亡率的下降，寿命期望值越来越大。但在经济欠发达国家，较高的婴儿死亡率限制了寿命期望值的增加（表 7.3 和表 7.4）。例如，安哥拉的婴儿死亡率是世界上最高的，而其出生时期望寿命是世界上最短的。相反的，新加坡的婴儿死亡率是世界上最低的，其出生时期望寿命则是世界上最长的。

表 7.3　经济不发达国家婴儿死亡率与出生时的寿命期望值

国家	婴儿死亡率（每 1000 人）	世界排名	出生时寿命期望值 / 年	世界排名
安哥拉	184.5	1	37.6	221
利比亚	149.7	4	40.6	216
索马里	113.0	6	48.8	204

续表

国家	婴儿死亡率（每 1000 人）	世界排名	出生时寿命期望值 / 年	世界排名
乍得	102.1	10	47.2	206
赞比亚	100.7	12	38.4	220

注：排名根据 221 个国家的数据得出。

表 7.4　经济发达国家的婴儿死亡率和出生时寿命期望值

国家	婴儿死亡率（每 1000 人）	世界排名	出生时寿命期望值 / 年	世界排名
新加坡	2.3	221	81.8	1
日本	2.8	219	82.0	3
法国	3.4	216	80.5	10
瑞士	4.2	209	80.6	9
加拿大	4.6	199	80.3	13

注：排名根据 221 个国家的数据得出。

医疗水平的提高使寿命期望值继续增加

虽然美国婴儿死亡率的下降在 1970 ～ 1980 年间开始趋缓，但其出生时的期望寿命仍然以与 1910 年几乎相同的速度增长（图 7.9）。相对稳定的婴儿死亡率和继续增加的出生期望寿命表明，婴儿死亡率的改变不再是寿命期望值继续增长的原因。因此，与以前不同，1970 年以后期望寿命的持续增长显示了老龄组在非传染性、致死性疾病的护理和治疗水平方面的提高。

例如，在 1930 年，一个人 65 岁以后的期望生存时间为略大于 12 年（图 7.10）。而在 2010 年，超过 65 岁的人预期生存时间则达到 18.1 年。65 岁之后期望寿命的增加主要归功于对非传染性、致命的疾病（如心脏病和癌症）治疗能力的提高。例如，65 岁以上人群冠心病死亡率在 1980 年达到高峰后，从 2500/100 000 下降到 1400/100 000，下降了 40%（图 7.11）。引起冠心病死亡率下降的原因包括诊断水平的提高（冠心病的早期诊断）、

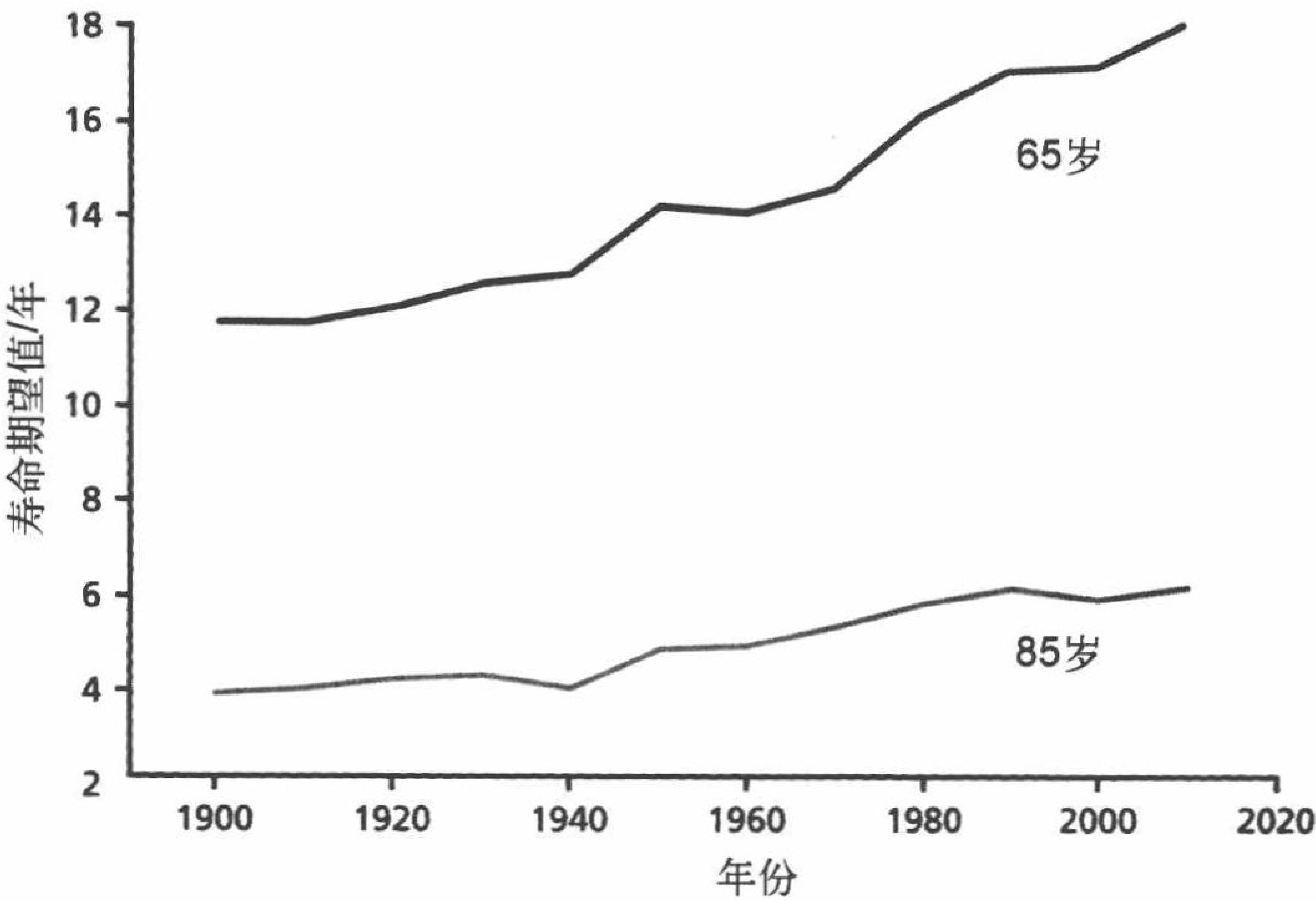


图 7.10　美国 65 岁和 85 岁老人的期望寿命。（摘自 F.C. Bell and M.L. Miller, Life tables for the United States Social Security area 1900~2100, Washington, DC: Social Security Administration, 2005, p. 194.）

预防措施的完善（如血管成形术和动脉支架）和冠状动脉替换方法的应用（心脏搭桥手术）等。也就是说，40 年前由于缺乏有效的治疗方法而死亡的的个体，现在可以活得更为长久和健康（信息栏 7.1）。

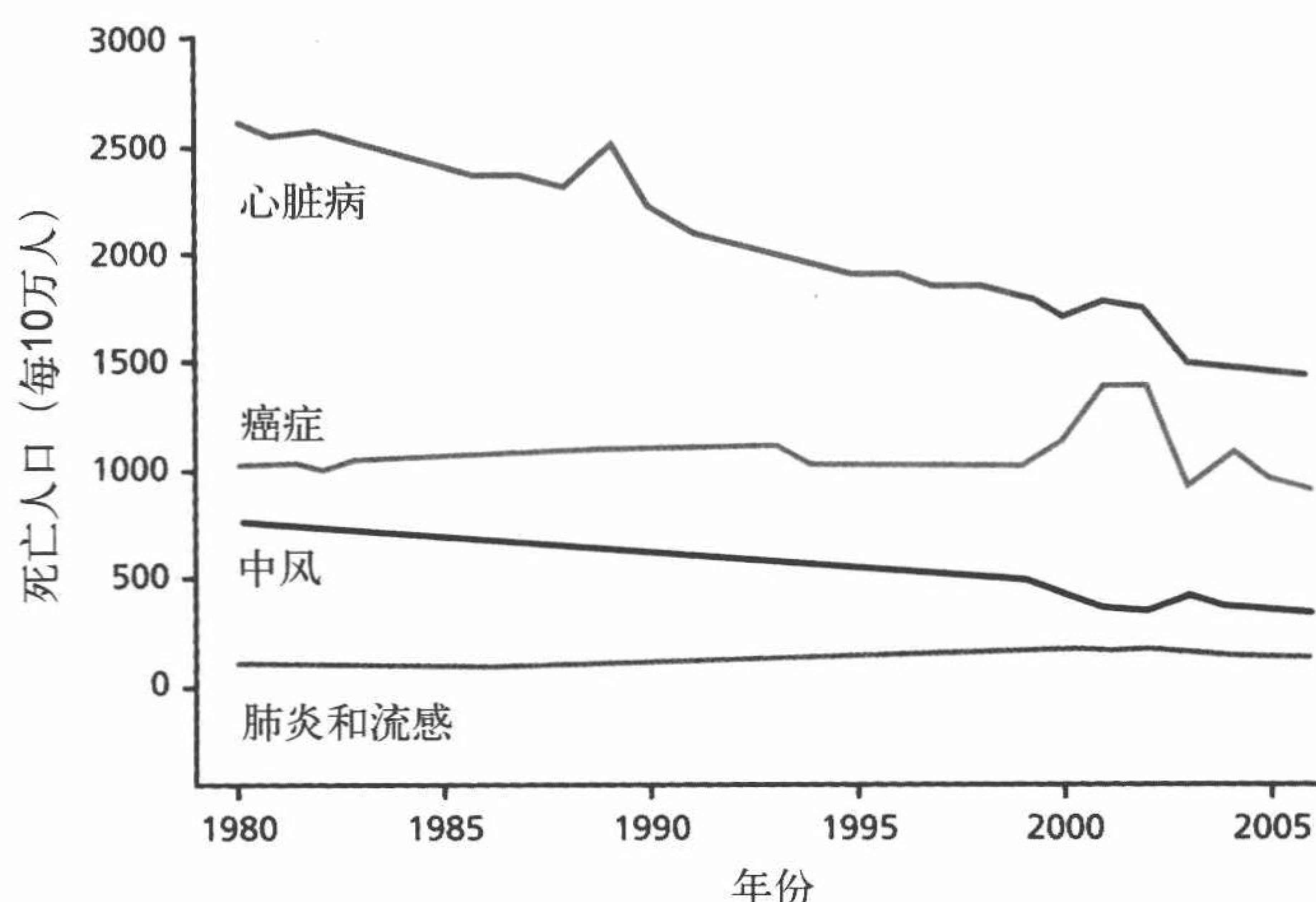


图 7.11 美国 65 岁以上老人的前 4 位死因。从 1980 年到 2005 年，由长期位居死因首位的心脏病引起的死亡下降了约 40%。这一下降促使 65 岁以上人口的寿命期望值明显增加（图 7.10）。（摘自 National Center for Health Statistics.）

信息栏 7.1 当生物学遭遇社会学：社会保障基金从哪里来？

当你获得第一个正式工作时，如果你的工资不是以现金而是以工资支票的形式发放，你可能必须向你的雇主提供社会保险号码，然后开始支付社会保险费用，直到某一天你有资格拿到退休金。许多出生在婴儿潮年代（1940 ~ 1960 年间）的人认为社会保险系统的存在理所当然。通过这个系统，在他们达到退休年龄以后可以得到所有的退休金。然而随着社会保险信托基金偿还能力问题的出现，他们的下一代可能就没这么幸运了。有些人甚至把社会保险基金面临的困境称为一种“危机”。要了解社会保险退休福利出现问题的原因，我们只需要看看 20 世纪平均寿命发生的变化就会明白。社会保险系统出现在 1935 年，是罗斯福总统新政里面经济复苏计划的一部分，其目的是为了减轻工薪族照顾老年家庭成员的负担。社会保险系统是通过联邦政府向工人收税并以此来支付他们的退休金而建立的，其理论基础是工作人数与退休人数之比很大，因此年轻一代工人能够支付退休一代人的退休金。当然，这需要以后人口的年龄结构与此相似。此外，社会保险的税收结构包括了利用额外的钱去建立一个信托基金，使其可以在经济低迷和税收少时支付各种费用。

在 1935 年，这个理论是合理的，其原因是基于当时美国的三个人口学特点：① 65 岁（法定退休年龄）以上人口的比例是总人口的 4%——纵观人类大部分历史，这个比值都是保持不变的；②工人与退休人员的比例是 45 : 1；③ 65 岁年龄组的期望寿命是 12 年（图 7.12）。这就是说，在任何时期，只有少数人（相对总人口而言）

有资格享受社会保险福利，并且有许多工人支付退休人员的退休金，这样补偿期便相对变短。但是现在，有 15% 的人口有资格申请社会保险，工人与退休人员的比例接近于 1∶1，而且退休人员有资格获得将近 20 年的退休福利（见图 7.12）。因此，我们正在要求越来越少的工作人群去为越来越多的退休人员付款，而这些退休人员还要生存其人生很长的一段时间。

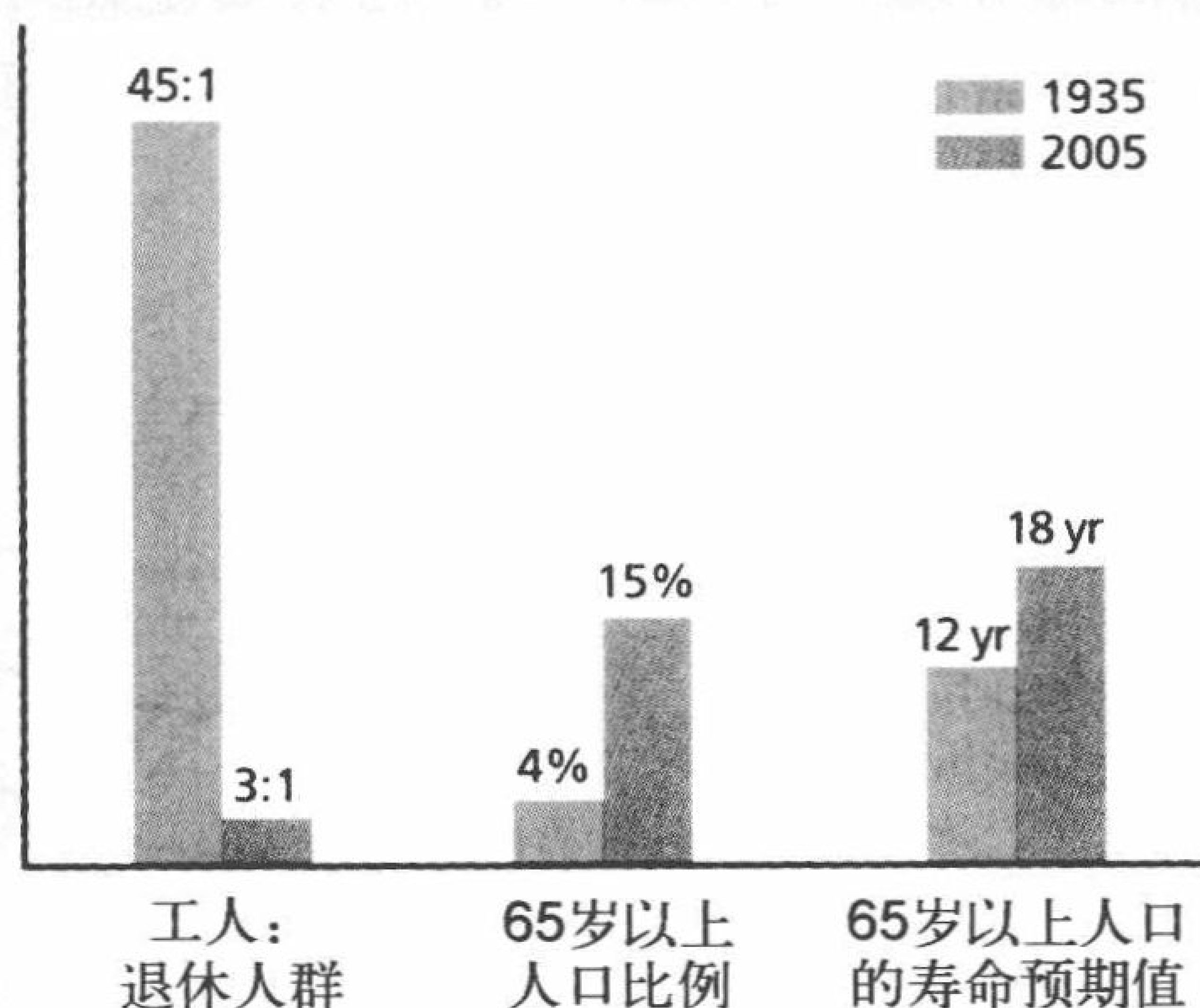


图 7.12　影响社保信托基金的变量。

数字说明了一切：人口学特征的改变——老龄人口的增加，使我们无法保证现在出生的人口可以享受具有偿还能力的社会保障系统。寻找这一问题的解决方法并不容易，这需要我们的政治代表们采取有力的措施。在这场战斗中，只有一件事是确定的：能活得更久、更健康的人口所占的比例还将继续增加。

女性的期望寿命比男性长

在 20 世纪几乎全部的时间里，发达国家出生女性的生存时间均长于男性，这使得平均寿命出现了一个明显的“性别差异”（图 7.13）。导致性别差异的原因有很多，包括认为存在有利于女性的遗传因素等，但迄今为止没有一个解释被证明是直接的原因。有一种具有一定道理的解释认为，平均寿命方面存在的性别差异是人类独一无二的特点，由人类本身固有属性之外的可变因素造成。或者更直接地说，人类能够改变自身的行为，这是平均寿命出现性别差异的一个原因。男性比女性更易于参与某些致病的行为。例如，从 1940 年到 1985 年，抽烟男性的人数几乎是女性的 2 倍。这使得中年男性（40 ～ 60 岁）死于心脏病和肺癌的人数显著地高于女性。

仅有少数物种在生殖期以后还能存活，且物种内雄性与雌性间平均寿命存在差异，现代人类就是其中之一。多项（但不是全部）研究显示，在有较长育龄后寿命的哺乳动物中，除了人类外，其他物种在平均寿命方面均不存在性别差异。

虽然不能排除遗传因素是造成人类平均寿命在性别方面存在差异的原因，但似乎纯生物性的变异不太可能单独解释这一区别。至少有两个事实与这种单纯的生物性解释不符。第一，寿命进化的理论不支持遗传水平上的生物学差异引起了平均寿命的性

别差异。也就是说，基因选择是为了繁殖而不是长寿，并且育龄期间男性和女性的死亡率没有差别。第二，如果是基因而不是环境因素造成了平均寿命的不同，那我们就不能看到性别差异的改变。事实上，性别差异自 1950 年以来已经在缓慢地变小（或许在更早之前就开始变小了；寿命方面性别差异的记录并非完全可靠）。例如，如图 7.13 所示，出生于 1950 年的男性预期能活到 65 岁，而女性的预期寿命是 71 岁，二者相差 6 岁。到 2003 年，二者间的差别缩小到 2.7 岁。这主要是由于男性的平均寿命增加了 13.4%，相比之下，女性平均寿命仅增加了 6.7%。但大部分时间里，不管环境有何改变，不同性别间的遗传变异都持续存在。

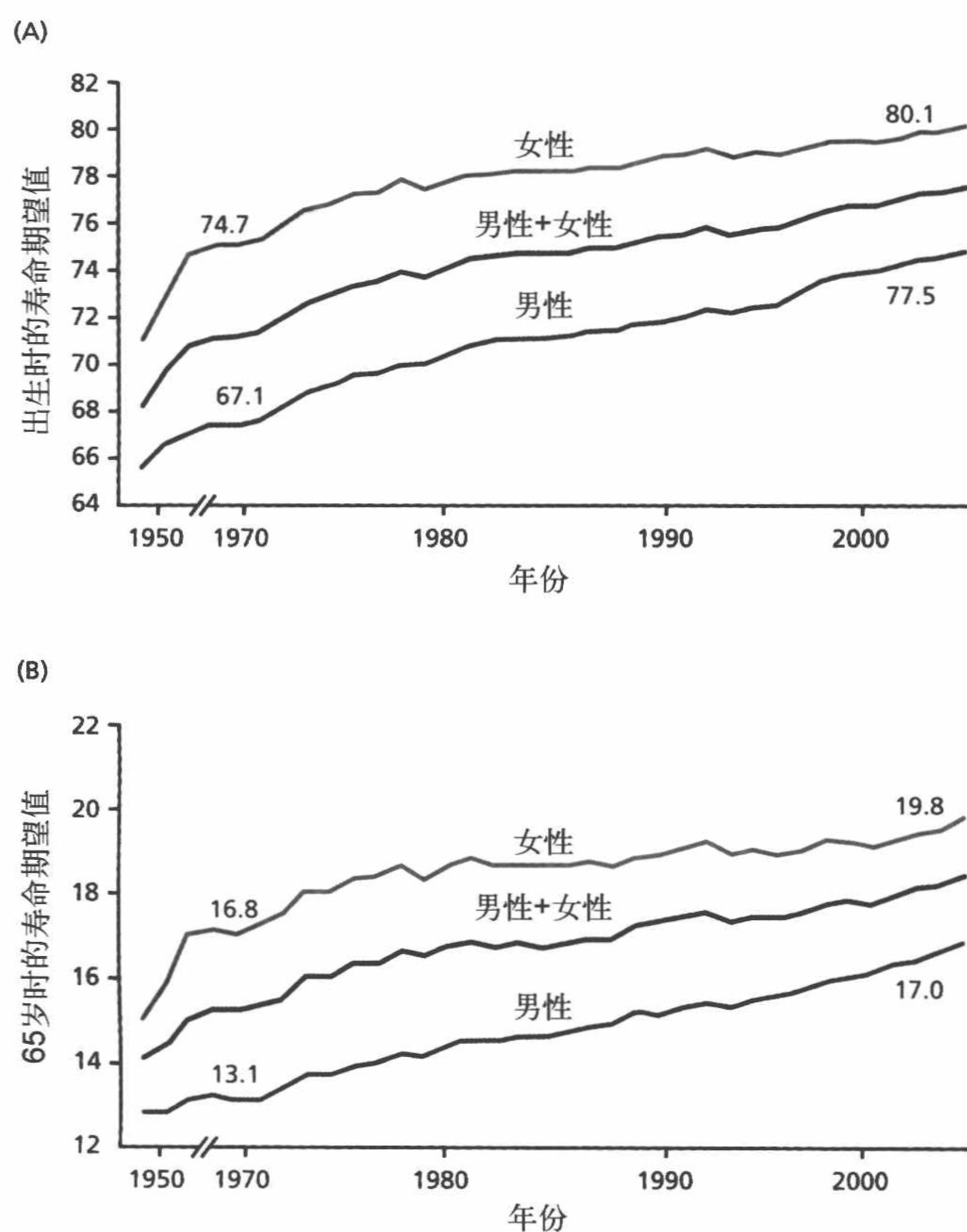


图 7.13 出生时和 65 岁时寿命期望值的“性别差异”。自 1950 年有准确的记录开始，男性与女性平均寿命的差别已经在稳定下降。（A）1970 年男性与女性出生时期望寿命之差是 7.6 年。到 2003 年，他们之间的差别已经降为 2.6 年。（B）在 65 岁以上人群中，可以看到存在相似的下降趋势 。

核心概念

- 生物人口学将经典的人口统计学方法（死亡率分析）和长寿的生物学原理结合起来。生物人口学主要是一门以构建预测人类长寿起源的模型为主要任务的数学和理论科学。

- 人类基于认知推理对环境改变作出反应和改变环境以适应自身的需要，而不是仅依靠本能任由环境控制自己的寿命。
- 一个种群中包含许多死亡率不尽相同的亚群，这些亚群对人类长寿的起源有着重要的影响。生物人口学家认为人类的死亡率是兼性的。
- 生物人口学家认为不同的基因型导致不同的死亡率，这种现象已经存在并贯穿整个人类进化的历史；同时，也可能对决定人类寿命的基因的选择产生了影响。
- 现代人长寿的原因可能是由于我们存在高等智能。这一能力使我们可以改变环境以适应我们的基因，从而改变人类死亡率的特点。
- 考古学证据表明从新石器时代（公元前 5000 年）到启蒙运动（公元 1600 年），人类的平均寿命稳定保持在 30 ～ 40 岁。
- 20 世纪初开始广泛实施的疫苗接种计划和对传染性疾病的控制促使寿命期望值显著增加。
- 在经济发达国家，1970 年以后寿命期望值的增加主要是由于老年人口非传染性、致死性疾病的护理和治疗水平的提高。
- 纵观 20 世纪，发达国家女性出生时的期望寿命均比男性长。但由于男性平均寿命增加的幅度大于女性，所以平均寿命的性别差异正在逐步缩小。

问题讨论

Q7.1　简单解释“人类的死亡率是兼性的”这一论述的意思。

Q7.2　“影响长寿的遗传因素是可塑的”，简述其证据。

Q7.3　简述早期人类的智慧如何使父母将大量的资源给少数的孩子，这对人类的寿命有什么影响。

Q7.4　环境因素比遗传因素对人类寿命的影响更显著，请列出证据。

Q7.5　现代人的死亡轨迹和长寿轨迹与我们直接的遗传发育祖先完全不同。请列举出相关的证据。

Q7.6　请解释 17 世纪中发明的显微镜为什么促使人类的寿命变长？

Q7.7　仔细观察图 7.14，解释为什么出生时的寿命期望值在 1900 ～ 1910 年左右开始增加？为什么女性的出生期望寿命曲线在 1920 年左右开始与男性分离？

Q7.8　20 世纪 70 年代以后，美国人出生时期望寿命的增加为什么是得益于年龄相关性疾病的治疗，而不是由于婴儿死亡率的持续下降？请举例说明。

Q7.9　请列出使美国社会保险系统出现财政危机的三个因素。

Q7.10　从 20 世纪 50 年代以来，出生

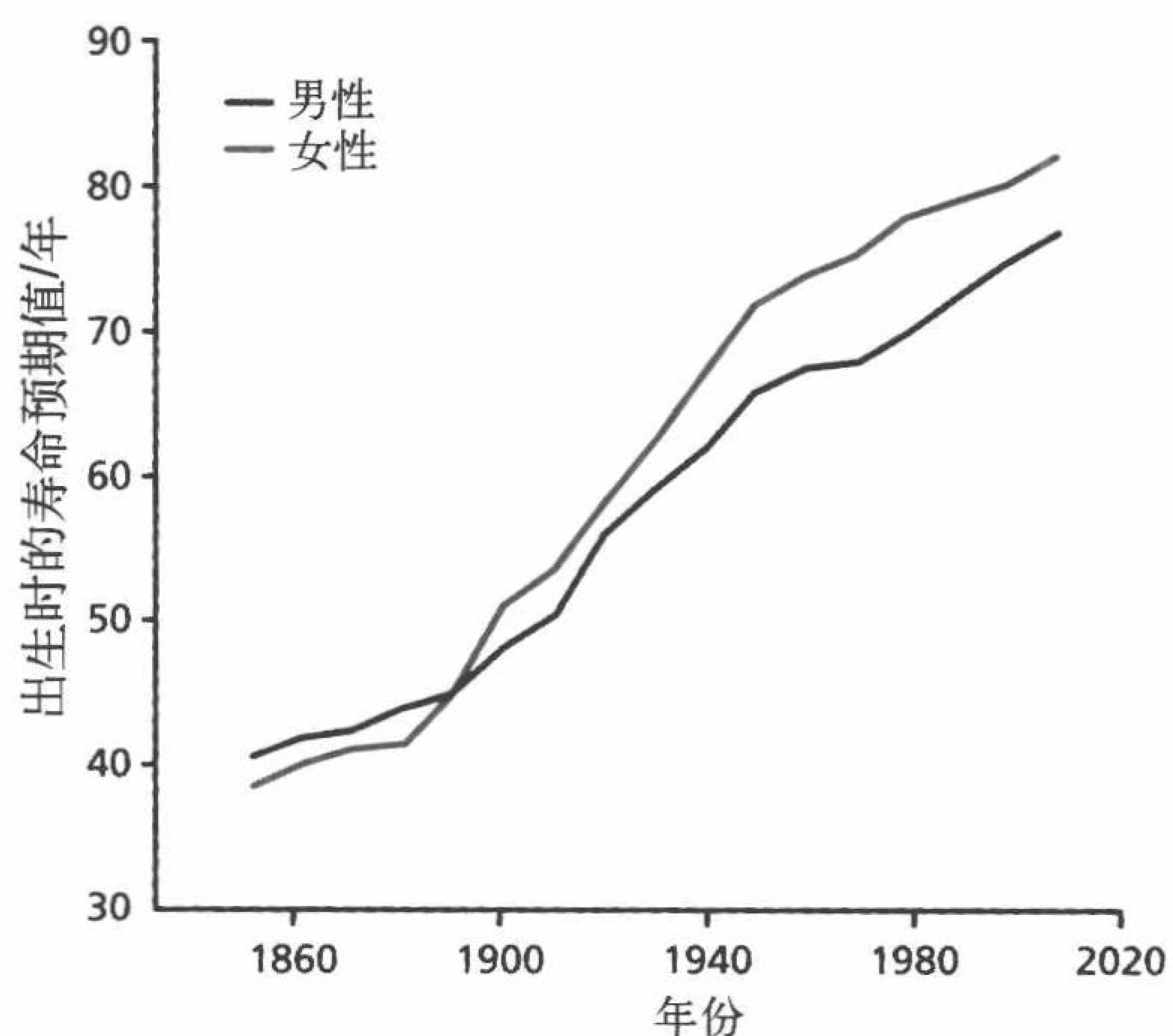


图 7.14　（摘自 Department of Health and Human Services, National Center for Health Statistics, *Natl Vital Stat. Rep*. 54: 19, 2006, www.dhhs.gov.）

时期望寿命的性别差异是扩大还是缩小了？请说明其扩大或缩小的理由。

补充阅读

人类长寿的起源

Carey JR (2003) Longevity: The Biology and Demography of Lifespan. Princeton, NJ: Princeton University Press.

Carey JR & Judge OS (2001) Principles of biodemography with special reference to human longevity. *Population* 13:9-40.

Gavrilov LA & Gavrilov NS (2003) Modulating Aging and Longevity (Rattan SLS ed). Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic Publishers, pp 27-50.

Herskind AM, McGue M, Holm NV, et al. (1996) The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870-1900. *Hum Genet* 97:319-323.

Perls TT, Wilmoth J, Levenson R, et al. (2002) Life-long sustained mortality advantage of siblings of centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:8442-8447.

Philippe P (1978) Familial correlations of longevity: an isolate-based study. *Am J Med Genet* 2:121-129.

Vaupel JW (2010) Biodemography of human ageing. *Nature* 464:536-542.

20 世纪人类寿命的延长加快

Acsadi GY & Nemeskeri J (1970) History of Human Lifespan and Mortality. Budapest: Akademiai Kiado, p 346.

Kinsella K & He W (2009) An Aging World: 2008. Washington, DC: US Government Printing Office. www.census.gov/prod/2009pubs/p95-09-1.pdf.

Smith WE (1993) Human Longevity. New York: Oxford University Press.

（吴柳风　张　果　译）

第 8 章　人类衰老的生理机制

“腰肢丰腴后，中年亦有时。”

——Bob Hope，演员 (1903—2003)

我们都知道人类衰老到底是什么样子。20 岁与 40 岁的人看起来不同，40 岁与 60 岁的人也不同。但是，与伴随外部特征老化的内部生理机能的改变相比，外表有时候具有欺骗性。虽然人群研究表明，各个生理系统都会随着年龄的增长而衰退，但是退行的程度、哪些系统受影响及功能退行开始的年龄，都因人而异，有很大不同。这种差异之所以存在，是因为衰老是一个由分子保真度丢失引起的随机的、无序的过程。也正因为衰老的随机性特征，我们很难去预测某一特定个体的生理系统因年龄增长而引起的功能丧失的具体变化量。

对于年龄相关性生理机能损失的具体数量和时间，我们无法精准地进行测定。这就意味着我们需要通过归纳法概括描述这些机能的损失。本章对与年龄相关的特定生理机能丧失的描述是基于人群的平均水平，使用的数据来自横断面和纵向等多种研究方式。要设定一个具体的年龄作为某种生理机能开始下降的时间点是不可能的。虽然我们把按时间变化的生理机能的改变用“年龄相关”这个术语来表示，但是也不要忘了下面这些很重要的变量。到目前为止，这些无法测量的变量仍影响着人体机能下降的起始时间及速率：①早期生长发育过程中的事件可能极大地影响着衰老的轨迹或者速率；②环境和生活方式选择的不同使衰老的起始时间和速率产生明显的变异；③生殖能力的丧失或者衰退似乎会加速年龄相关性机能的损失。

在本章和下一章中，我们会关注多种与年龄相关的人类生理系统机能退行的问题。本章着重讲解通常并不会增加患病和死亡风险的生理机能的退行。在下一章中我们会讲到循环系统、神经系统和骨骼系统这些生理系统，这些系统的老化更易发展为年龄相关的疾病并引起发病率或死亡率的升高。本书没有包括所有的生理系统和器官，如肺（呼吸系统）和肝脏（包括胆囊），因为这些器官在衰老过程中的变化很小，而且大多数情况下，这些器官的改变主要局限在引起年龄相关疾病的循环系统上。

身体组成的改变和能量代谢

一般来说，人的体型和身体组成反映的是体内四大基本组成成分，即水分、蛋白质、脂肪和骨骼之间的数量关系。尽管机体的组成主要受个人生活方式和饮食习惯的影响，蛋白质、脂肪和骨骼的含量同样也与年龄相关（但是在人一生中体内水分的比例非常

稳定）。

从婴儿期到青春期，体内器官、骨骼和免疫细胞的发育，是身体生长发育的重心。在此期间，蛋白质积累的速率和数量达到了一生中的最高水平。青春期以前，两性之间的人体形态和组成成分无明显差异。但随着青春期的开始，两性的特征不断凸显。男性肌肉的发育超过了女性，女性脂肪的积累则多于男性。不论男性还是女性，其骨质都有显著增长并与其最终身高成一定比例。毋庸置疑，遗传对人体在生长发育期间的形态和组成有着极大的影响，但是正如目前儿童肥胖流行所显示的那样，环境影响也有着重要的作用。

大多数情况下，一旦生长和发育在 25 ～ 30 岁之间的某一点停止后，人的身高、体形和体重已然反映我们所能直接控制的因素。每一个正常、活跃、发育成熟的个体都会经历着衰老引起的肌肉丢失；内脏器官、骨骼和脂肪的储备在人一生中的动态变化，其增长与否取决于营养摄入和锻炼的多少。在临近人生终点的时候，身体各种组成部分的衰老则会加速。

在本节里，我们将介绍人体的组成和体型随年龄发生的正常变化，以及这些变化产生的机理。我们从能量摄入与消耗怎样影响体内脂肪的储存开始，并将对年龄相关的身体组成和重量的特定变化进行更为详细的讨论。

能量平衡是摄入与消耗之差

人类，与其他生物一样，需要能量来驱动生命的基本化学反应。我们靠食物中的脂肪和碳水化合物提供能量（除了饥饿时，人体几乎不会利用蛋白质供能）。脂肪和碳水化合物生成 ATP 的生化机制已经在前面第 4 章里有过详细的介绍。在这里我们采用一些方法来研究食物的摄入（能量摄入）及体力活动（能量消耗）的结合是否会影响体重的维持、减轻或者增加。我们用式（8.1）来计算能量平衡：

$$能量平衡 = 能量摄入量 - 能量消耗量 \tag{8.1}$$

表 8.1 食物中四大主要营养物质的能量密度

宏量营养素	能量密度	
	kJ/g	kcal/g
脂肪	38.9	9.3
蛋白质	16.7	4.0
碳水化合物	17.5	4.2
酒精	31.4	7.5

我们摄入的能量可以简单地通过计算摄取的脂肪、蛋白质和碳水化合物这些物质的量来获知。其中能量以焦耳（J）为单位。1 J 等于施加 1 N 作用力经过 1 m 距离所需的能量。因为科学家们关注的能量值偏高，食物能量通常采用千焦表示（kJ）：1 kJ=1 × 10^3 J。食物能量也用千卡（kcal）表示，千卡在以前使用比较广泛，现在仍然在用。1cal 是指将 1 g 水在 1 个大气压下升高 1 ℃所需要的热量（1 kcal=1 × 10^3 cal）。千焦和千卡的转

换方式是：1 kJ = 0.239 kcal，1 kcal = 4.184 kJ。表 8.1 是食物中四种主要营养物质——脂肪、蛋白质、碳水化合物和酒精的能量密度。通过计算每天消耗的主要营养物质的能量，我们能够确定 1 天的能量摄入值。虽然蛋白质和酒精通常不作为生成 ATP 的底物，但是它们具有转化成脂肪和碳水化合物的潜力，并储存在身体里作为能量储备，因此在计算能量平衡的时候要包括它们。

能量消耗的测量较为复杂，多通过间接测热法来完成。间接测热法是通过测定呼吸的气体来计算能量消耗的方法（图 8.1）。总能量消耗（TEE）包括三个部分：静息能量消耗（REE）、体力活动和进食引起的产热，它们之间的关系见式（8.2）。TEE 也是以 kJ 或是 kcal 为单位。

$$\text{总能量消耗（TEE）} = \text{静息能量消耗} + \text{体力活动} + \text{进食引起的产热} \tag{8.2}$$

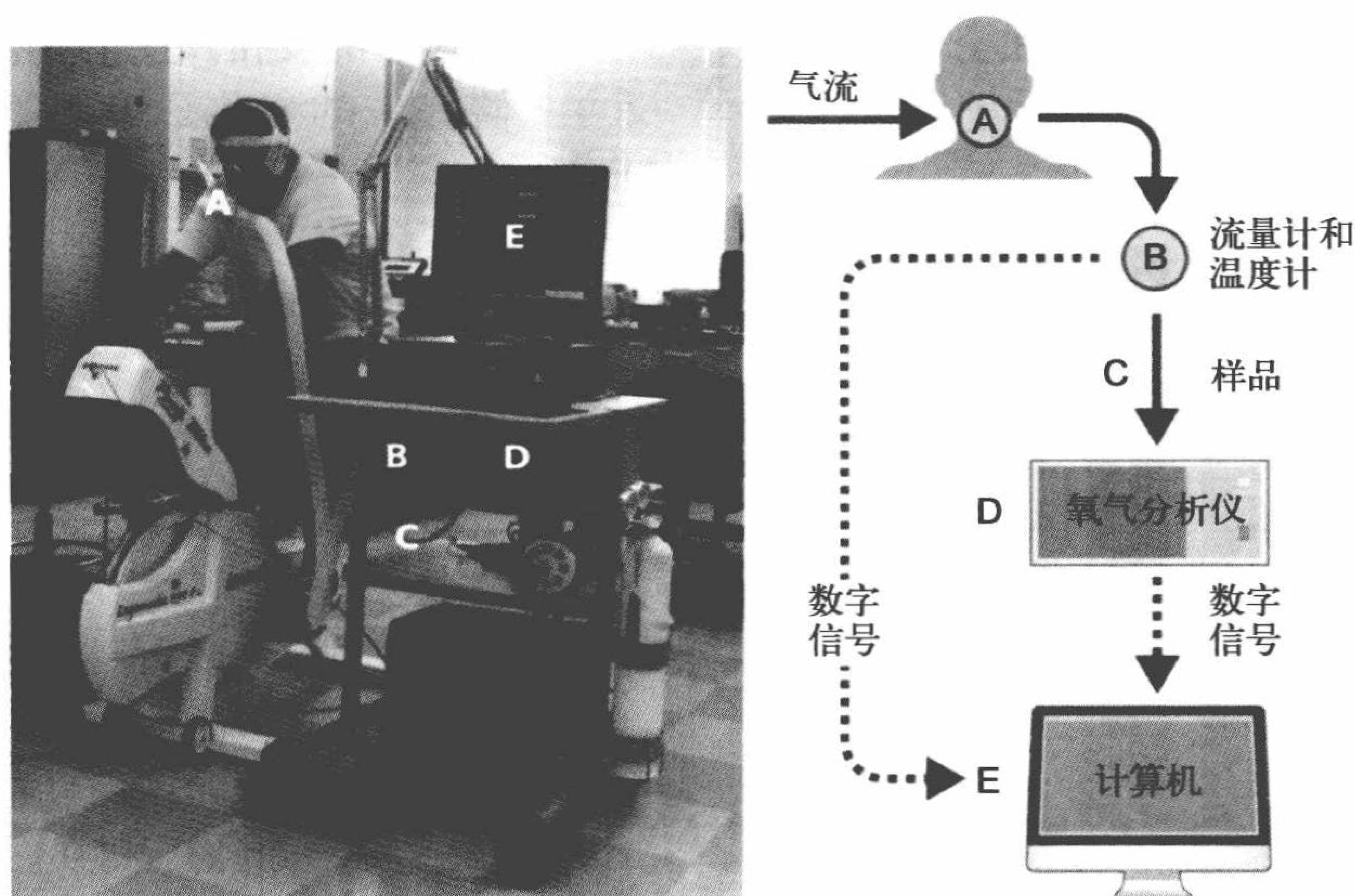


图 8.1　间接测热法（indirect calorimetry）。可以通过分析呼吸的气体来测量全身耗氧量。（A）研究对象在一个空气单向流动的容器内呼吸（实线）。（B）呼出的气体通过一条软管到达测定其体积和温度的装置。（C）呼出的气体到达氧气分析仪。（D）常见的氧气分析仪将空气加热到某个温度使氧分子电离。（E）氧气分析仪中的氧离子检测器发送出带有氧含量信息的初始数字信号（虚线）到计算机，计算机根据呼出气体的温度来校正初始的氧气含量值并最终计算出实际的氧含量。从输入的氧气量中减去排出的氧气量得到耗氧量。用 20.92 kJ 乘以耗氧量（升）可以很好地估计能量消耗量。（图片由 Jennifer Ruhe 提供）

静息能量消耗占总能量消耗的 60% ～ 70%。它是指维持基本生理功能，如心率、体温和支持大脑正常运行等需要的能量。体力活动包括骨骼肌的所有运动，不管多么轻微的运动，都计算在内。平均而言，每个成年人体力活动能量消耗占总能量消耗的 20%。然而，体力活动能量消耗占总能量消耗的比例因人而异，有很大的不同。例如，一个训练有素的耐力型运动员，在运动上的能量消耗可能会占总能量消耗的 30% 之多；然而一个久坐不动的人，在活动上的能量消耗可能仅占总能量消耗的 5%。进食引起的产热（DIT），是指机体消化、吸收和储存营养物质所消耗的能量，占总能量消耗

的 10% ～ 20%。DIT 在总能量消耗中所占的比例因个体或年龄的不同而产生变化很小，同时 DIT 也难以测量，所以一般情况下其在总能量消耗公式中被认为是一个常量。

脂肪在成年后持续积累

一般来说，成年人体内以脂肪形式储存的能量大约可供人消耗 40 天，而以葡萄糖形式储存的能量仅能供人消耗 1 天。因此，当我们测量成年人体的能量状况（能量平衡）时，实际上是在测量脂肪储存量的动态。能量正平衡状态（能量摄入比消耗多）会导致体内脂肪储存增多，体重增加。能量负平衡状态（能量消耗比摄入多）会导致体内脂肪储存减少，体重减轻。当一个人摄入和消耗的能量相同时，他就达到了能量平衡状态。在这种情况下，体重不会发生变化。

所以，一旦我们发育完全，也就是发育成熟后，体重的变化反映的就是体内脂肪储存量的变化。美国第三次全国健康和营养调查研究（NHANES III）的数据显示，年龄从 20 岁到 60 ～ 69 岁，人群的体重平均增长了 15%（图 8.2）。尽管体重的增长看起来很缓慢，但是能量平衡的微小变化经过长期的积累对体重会产生较大的影响。我们可以举一个简单的例子来解释这一现象。一位重 50 kg（约 100 lb；1lb ≈ 0.454 kg）的女士有 10 kg 的脂肪储备，这相当于 389 000 kJ（38.9 kJ/g × 10 000 g）（表 8.1）的能量。该女士目前处于能量平衡状态，每天的膳食摄入能量为 8370 kJ，每日静息能量消耗和进食引起的能量消耗保持恒定，分别为 5857 kJ 和 837 kJ。通过式（8.2），我们可以算出该女士每天的体力活动能量消耗量，见式（8.3）。

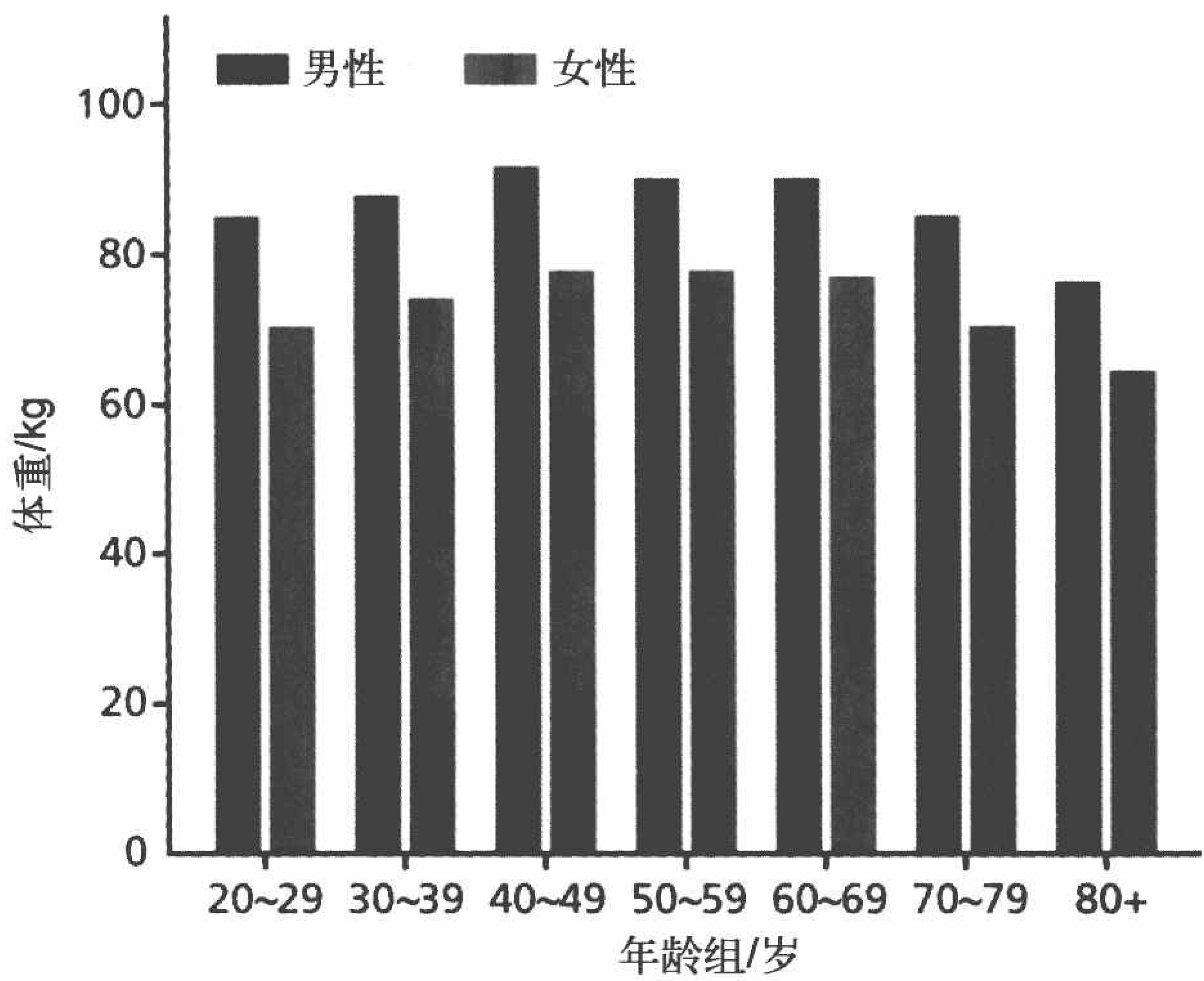


图 8.2 2004 年美国男性和女性的平均体重。这些数据来源于近几年的、包括 70 岁以上人群的一次大型调查（19 000 位调查对象）。2004 年以后完成的横断面研究结果支持这些数据。（摘自 M.A. McDowell et al., *Natl Health Stat. Rep.* 10:1-48, 2008.）

总能量消耗（TEE）= 8370 kJ

静息能量消耗（REE）=5857 kJ

进食引起的能量消耗（DIT）=837 kJ

由此推出：

体力活动能量消耗 =TEE–REE–DIT= 8370 kJ–5857 kJ–837 kJ= 1676 kJ （8.3）

若该女性每天多增加一点儿食物摄入量，如 418 kJ（相当于一小杯或是 3 汤匙香草冰淇淋的热量），并保持相同的体力活动量，她的能量平衡将变为正，脂肪开始储存起来。这样，100 天后她将会增重 1 kg，1 年后增重约 4 kg（1 kg 的体脂所含热量相当

于 38 900 kJ)。因此，即使是微小的能量摄入变化，时间长了也会对体重产生明显影响。同样道理，微小的能量消耗变化则具有相反的作用。如果每日运动多消耗 418 kJ 能量，如慢跑 1 英里（≈ 1.609 km）或散步 1.5 英里，则能够使能量平衡恢复，避免脂肪积累。

如本例所示，热量摄入过多、运动量减少或是二者的共同作用都会引起脂肪的积累。衰老影响着这两个方面（信息栏 8.1）描述了一个有用的方法用来反映体内脂肪变化与年龄的关系）。虽然随着年龄增加能量摄入会减少，但是如图 8.3 所示，总的来说，从 1970 年至 2000 年，男性和女性的平均热量摄入量分别增加了 11% 和 22%。而且最近的横断面研究数据也显示，热量的消耗仍在持续增加。但是，尽管近几年热量的消耗还在增多，但衰老引起的减少仍然存在。此外，老年人也不太可能像年轻人一样进行自主的体育锻炼（图 8.6）。由于能量的摄入基本上是随着年老而减少，那么对于年龄相关的体重增加来说，唯一合乎逻辑的解释就是：随着时间的推移，能量消耗的减少必定超过了能量摄入的减少。这一结论也得到了图 8.6 中数据的支持。缺乏体力活动也会导致肌肉组织的减少超过正常的预期［此种情况称为**肌肉减少症**（sarcopenia），在本章后面会讨论］。由于缺乏体育锻炼，肌肉的损失会导致静息能量消耗减少，从而加剧年龄相关能量消耗的减少。但是，在 70 岁以后体重的减少基本上反映的是生命末期热量摄入的减少（详见后文）。

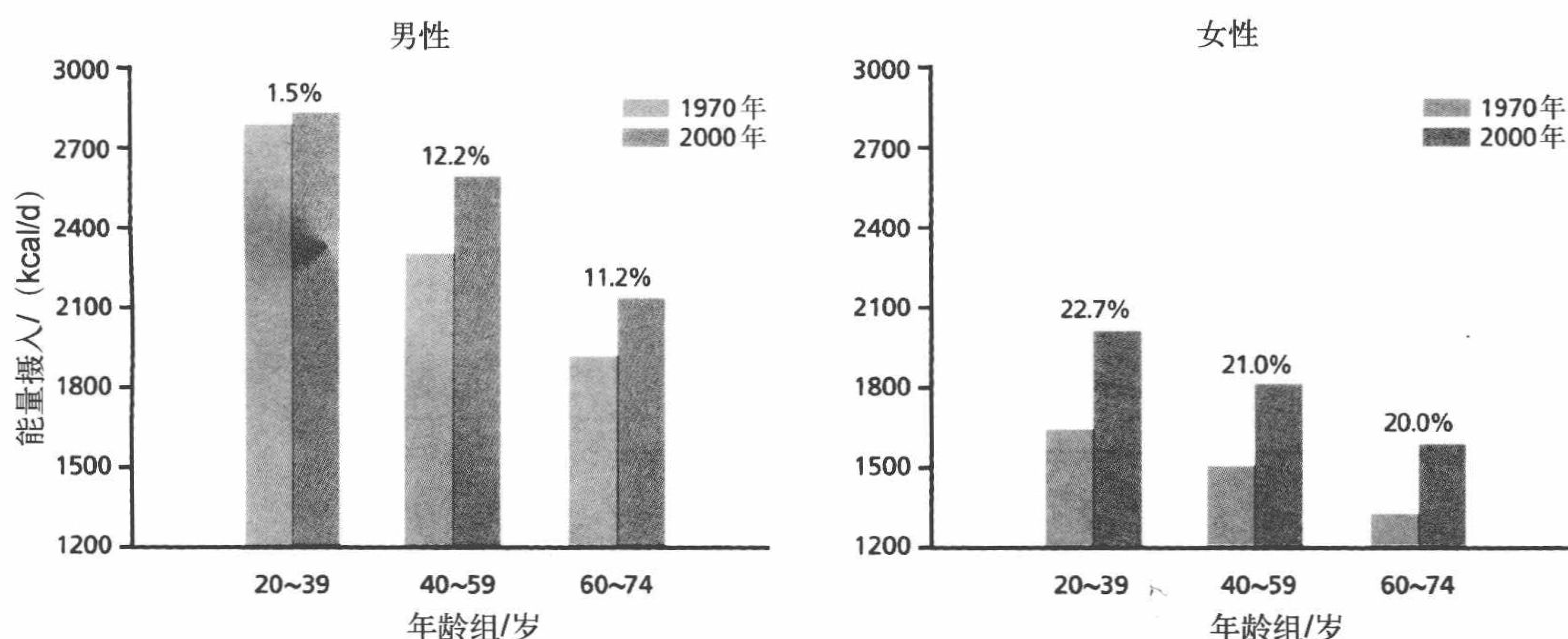


图 8.3 1970 年和 2000 年不同年龄段男女的平均热量消耗量。柱状图上方的数字代表 1970 年到 2000 年间增长的百分比。（数据引自 J.D. Wright et al., *Mortal. Morbid. Wkly Rep.* 53:80-82, 2004.）

信息栏 8.1 体质指数与死亡风险

体质指数（BMI）是体重与身高的平方之比，如式（8.4），也是另外一种用来显示身体脂肪含量变化的有用指标。因为遗传对于身高有着很大的影响，而且通常身高在人体发育成熟之后就趋于稳定，所以 BMI 就成了一个比体重更为敏感、个性化的反映身体脂肪的方法。更重要的是，BMI 被证实和体重过轻、超重或肥胖等疾病所致死亡率密切相关（图 8.4）。

$$体质指数（BMI）= 体重（kg）/ 身高^2（m^2） \quad (8.4)$$

BMI 的计算要追溯到 19 世纪初，比利时社会学家 Adolphe Quetelet (1796—1874) 发现生长时，体重与身高的平方呈函数关系变化。这个当时被称为“Quetelet 指数”的指标在 18 世纪很少被用于观察肥胖与健康之间的关系，主要是因为当时的大众对肥胖还几乎一无所知。直到第二次世界大战结束后，人寿保险公司工作的统计学家注意到，超过人口平均体重人群的死亡率有微小升高。这引起了体重身高表及特定身高的理想体重这一概念的发展。不久，人们就发现对于不同的个体来说，理想体重的变异实在是太大了，这导致用体重身高表来评估健康极不准确，从而无法在临床使用。

1972 年，Ancel Keys (1904—2004) 第一个注意到 Quetelet 指数是身体脂肪的最佳表征指标，并建议把它作为一种简易的方法，供医生讨论可能与肥胖相关的健康问题时使用。Keys 使“体质指数”这个词得以普及。20 世纪后 20 年进行的几项研究的结果显示，BMI 和疾病风险有着紧密的联系。这些发现也促使国立卫生研究院 (NIH) 设定了特定的 BMI 值作为健康体重的标准（图 8.4)。

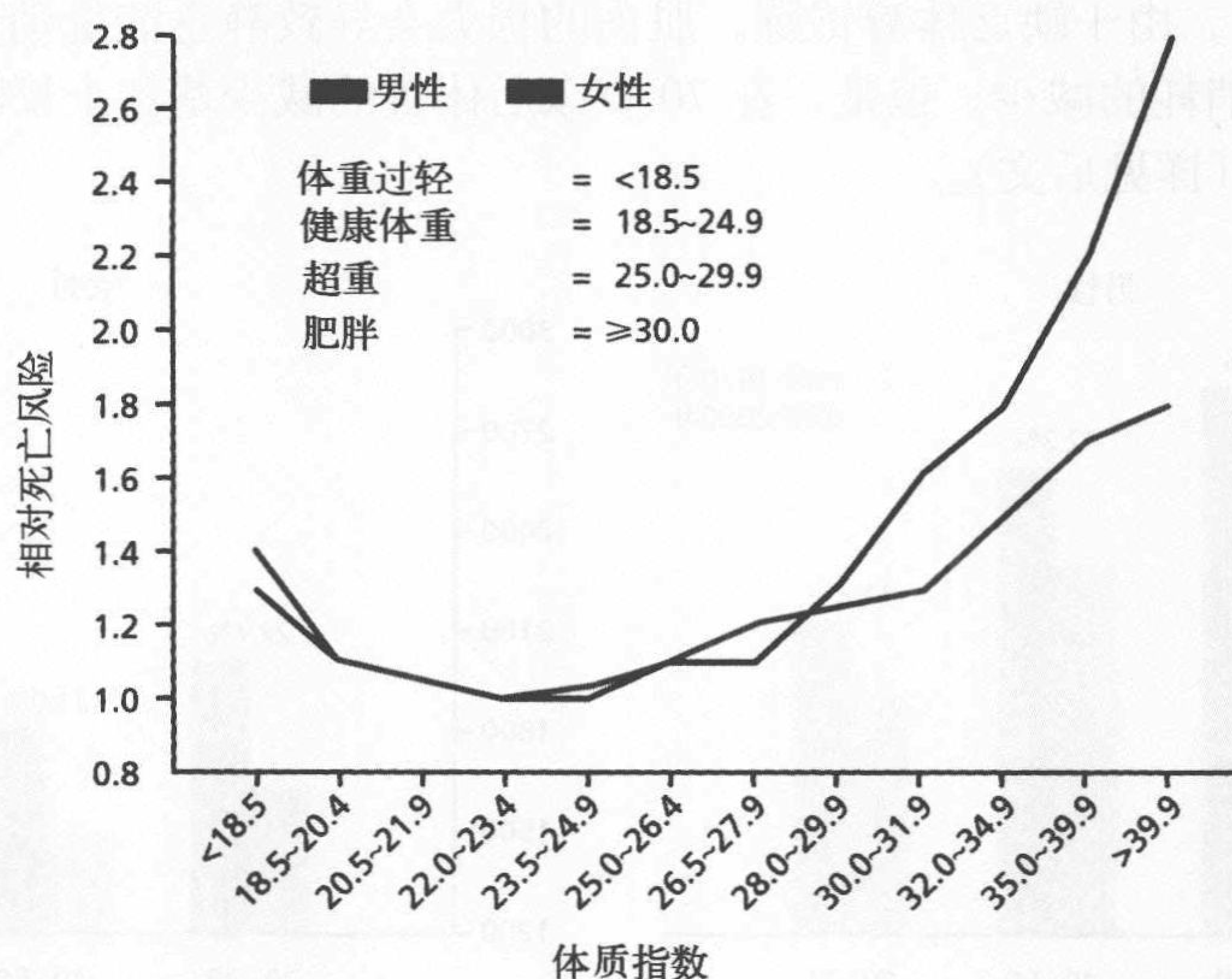


图 8.4 体质指数与相对死亡风险的关系。本图是基于 1984 ～ 1996 年间 457 758 位男性和 588 369 位女性的数据。这一结果清楚地显示，体重过轻或过重的人死亡风险更高。曲线上方列出的 BMI 分类常作为独立于年龄的标志，用来反映 20 岁以上的健康成年人可能与脂肪含量有关的健康问题。（摘自 E.E. Calle et al., ***N. Engl.J. Med.*** 341:1097-1105, 1999. With permission from New England Journal of Medicine.）

然而，对于老年人群来说，国立卫生研究院制定的 BMI 值需要作出相应调整。多项纵向研究发现，根据 NIH 标准被认为是超重且有更高健康风险的 25 ～ 28 之间的 BMI 值并不会增加 75 岁或以上人群的健康风险（图 8.5)。然而，BMI 值小于 18.9（体重过轻）对于老年人群来说仍然是健康的危险因素。大多数临床专家认为，对于老年人来说，体重过轻带来的健康风险要比肥胖更大一些。许多医生认为，75 岁以上的老年人，当 BMI 值在 25 ～ 30 之间时，除了保持体型等原因，不应考虑减肥计划，BMI 值也不应低于 22。

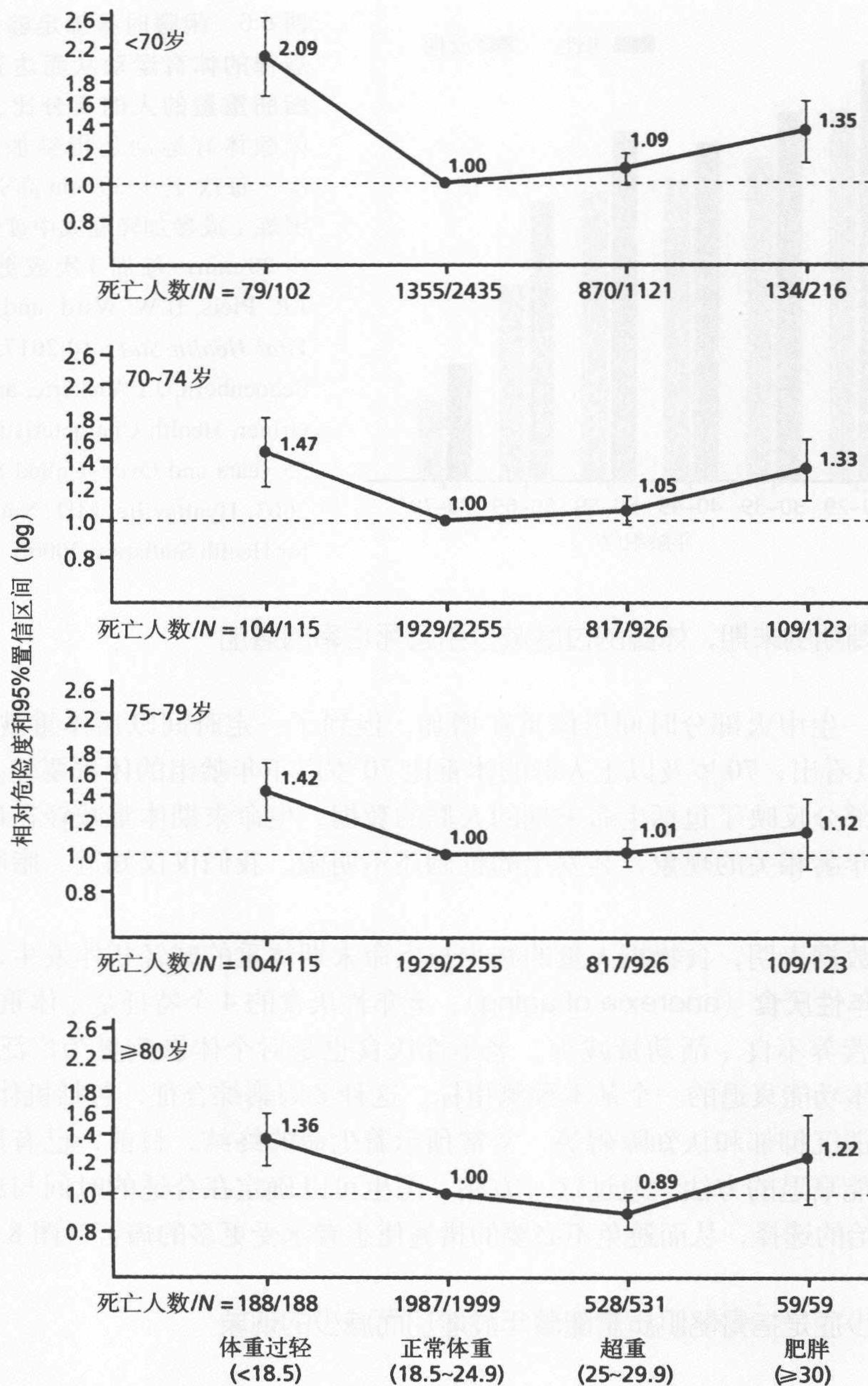


图 8.5　45 ~ 101 岁人群 BMI 与相对死亡风险的关系。注意从小于 70 岁人群到大于 80 岁的人群超重的相对死亡风险逐渐下降。很多专家认为老年人需要有一套不同于一般人群的 BMI 标准，以反映出这些发现并防止体重过轻的发生。本研究和很多其他研究发现，体重过轻（BMI<18.9）和肥胖（BMI>30）仍是老年人过早死亡的危险因素。横轴：死亡人数 /*N*，是指每个 BMI 范围内死亡人数与样本数 *N*。（摘自 M.M. Corrada et al., ***Am. J. Epidemiol.*** 163:938-949, 2006. With permission from Oxford University Press.）

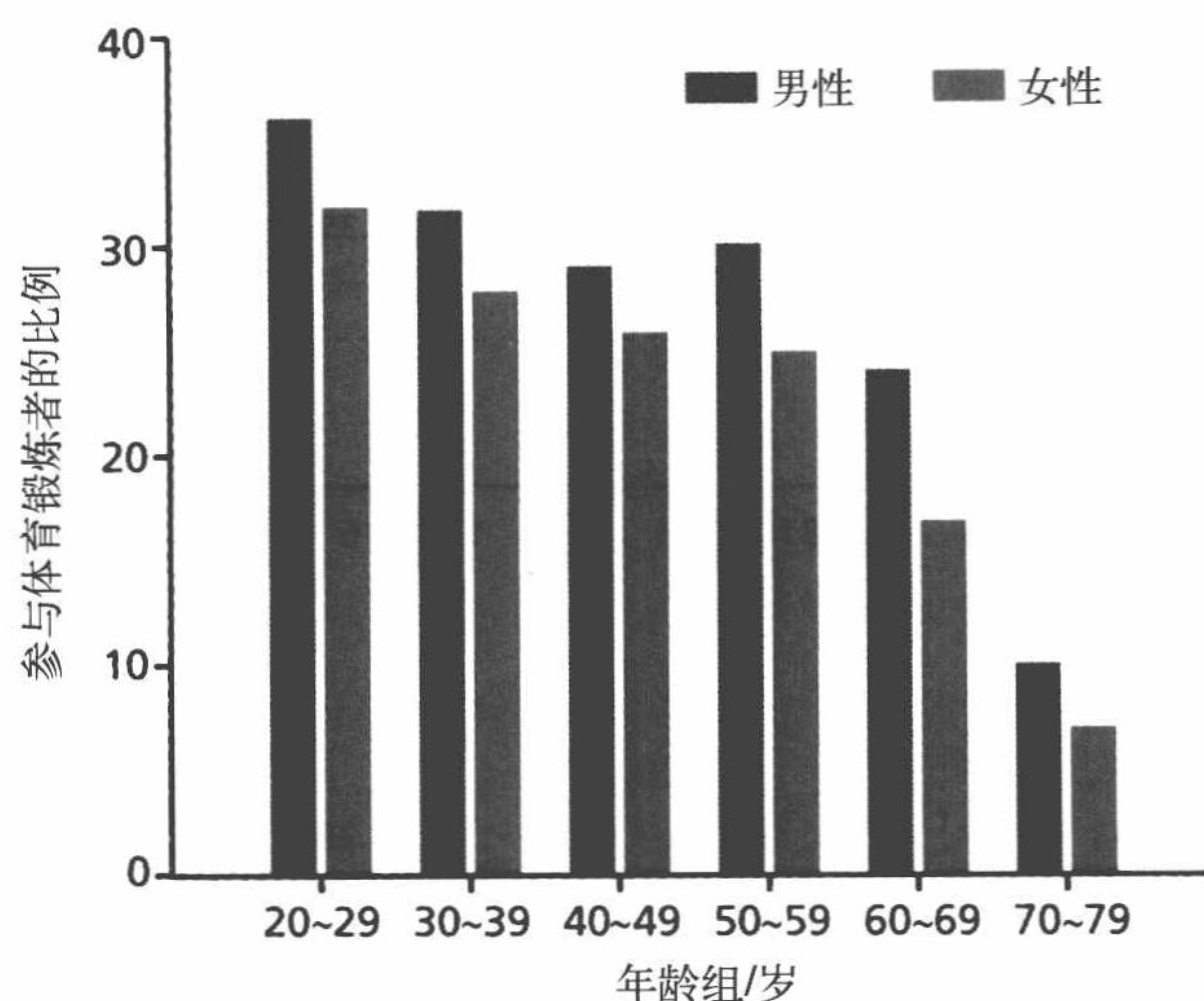


图 8.6 闲暇时参加足够强度的、有规律的体育运动从而达到影响身体脂肪重量的人的百分比。有规律的闲暇体育运动是指参加每周至少 5 次、每次至少 30 min 高强度的体育锻炼；或参加轻度或中度体育运动至少 20 min，每周 3 次或更多。（摘自 J.R. Pleis, B.W. Ward, and J.W. Lucas, *Vital Health Stat.*; 10:2017, 2010; C.A. Schoenborn, J.L.Vickerie, and E.Powell-Griner, Health Characteristics of Adults 55 years and Over: United States, 2000-2003, Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2006.）

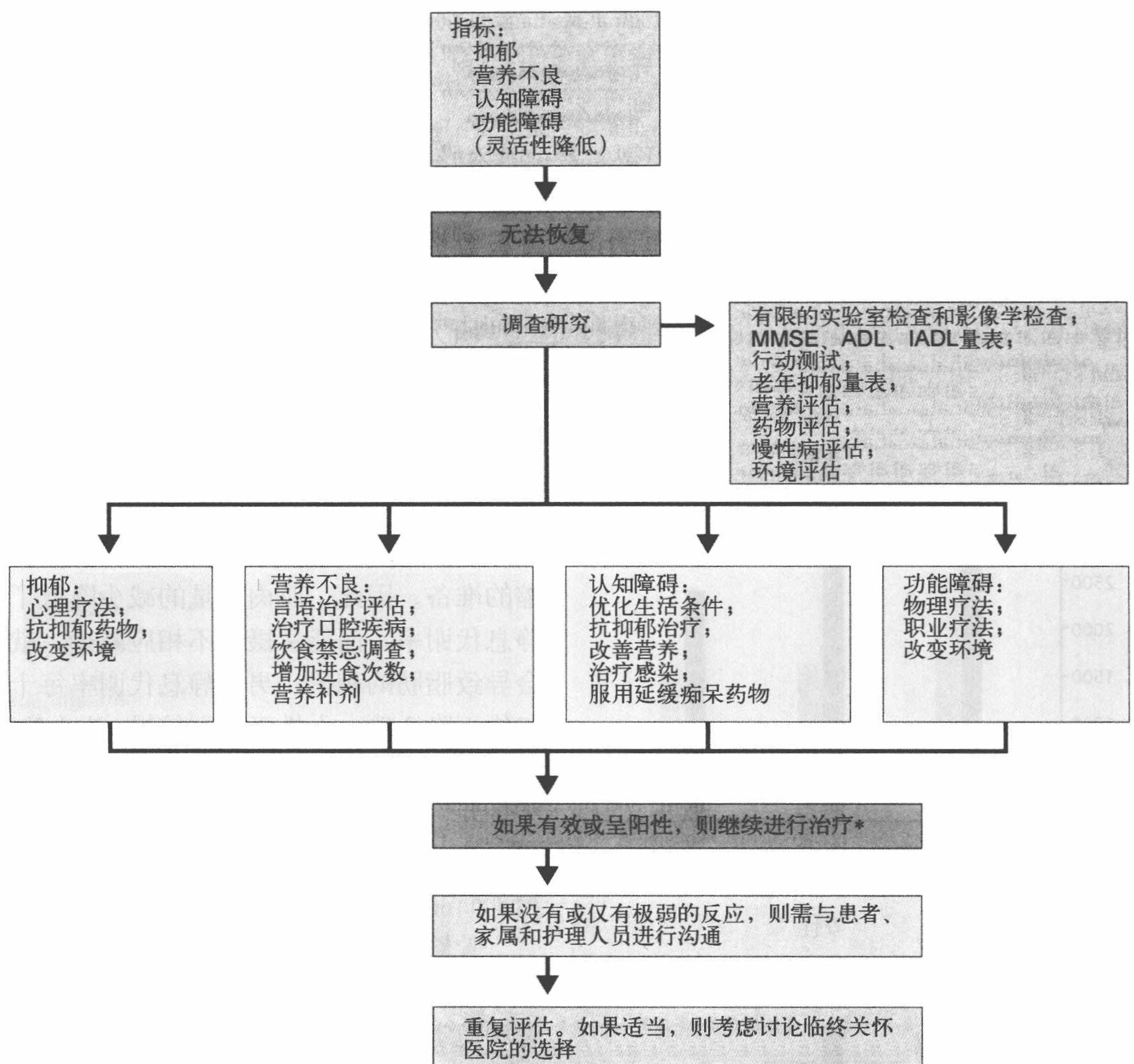
在生命周期的末期，体重的过度减少引起死亡率的增加

虽然人一生中大部分时间里体重在增加，但到了一定时间以后体重就开始减轻。从图 8.2 可以看出，70 岁及以上人群的体重比 70 岁以下年龄组的体重要轻。该年龄组体重的减轻部分反映了包括生命末期的人群的数据。生命末期体重减轻在最近才被认为是一种与年龄相关的现象，其发生的机制还不明确。我们仅仅知道，脂肪和肌肉总量都在减少。

近期的数据表明，食物摄入量的减少与生命末期体重的减轻相伴发生，这在临床上被称为**老年性厌食**（anorexia of aging）。老年性厌食的 4 个特征是：体重过度减轻；食欲减退；营养不良；活动量减少。老年性厌食也是对个体影响更为广泛的综合征，即老年性机体功能衰退的一个基本预测指标。这种多因素综合征，包括机体功能受损、营养不良、消沉抑郁和认知障碍等，常常预示着生命的终结。目前，已有用于诊断老年性机体功能衰退的方法。通过这一方法，医生可以确定在合适的时间与患者及家属讨论临终救治的选择，从而避免不必要的措施使患者承受更多的痛苦（图 8.7）。

肌肉减少症是指骨骼肌质量随着年龄增加而减少的现象

肌肉减少症是指个体成年后开始发生的肌肉质量随年龄的增加而出现的减少。这种减少不受能够增加肌肉量的因素，如体育活动的影响。肌肉组织随年龄减少包括了肌肉细胞数量和大小两个方面的减少，并且男性似乎比女性更为严重。细胞数量和大小同时减少，使肌肉减少症有别于因废用引起的肌肉质量的减少，因为后者只有细胞大小的改变。一系列的横断面与纵向研究显示，在 40 岁以后，男性和女性肌肉质量分别以每 10 年 2% ～ 3% 和 1% ～ 2% 的速率减少。



* 反应呈阳性是指完成由患者、家属和护理人员制订的治疗前设定的目标。

图 8.7　医生诊断和治疗老年机体功能衰退病人的决策流程。 MMSE（简易精神状态检查量表）= mini mental state examination; ADL（日常生活能力量表）= activities of daily living；IADL（工具性日常生活活动能力量表）= instrumental activities of daily living。（摘自 R.G. Robertson and M. Montagnini, *Am. Fam. Physician* 70:343-350, 2004. With permission from American Academy of Family Physicians.）

关于骨骼肌减少原因的研究发现了一些常见变化，但是其确切的机制还不明了。脂肪堆积和结缔组织代替了肌肉中的收缩成分。因为只有肌细胞或肌纤维能够产生肌张力，增多的脂肪和结缔组织则会减弱肌肉力量。

肌肉减少症影响肌纤维的类型具有选择性。根据收缩肌球蛋白亚型的不同，肌细胞可以分为几类：拥有高丰度的、引起慢性收缩的肌球蛋白亚型的肌细胞被称为 I 型纤维（有时也称为慢肌纤维）；拥有高丰度的、可导致快速收缩肌球蛋白亚型的肌纤维，称为 II 型纤维（快肌纤维）。与肌肉减少症相关的肌纤维减少对于 II 型纤维的影响似乎比 I 型纤维要大。因此，那些需要快速收缩的肌肉，如手上和其他精细运动控制区域，

要比大肌肉群更容易受到肌肉减少症的影响。有趣的是，最近的研究发现了第三种肌纤维——IIX 型纤维。这种纤维仅在衰老过程中出现。IIX 型纤维有着 I 型和 II 型纤维的特征，其在肌肉减少症中的作用目前还不清楚。

啮齿类动物是研究人类衰老的模型。最近针对该类动物的研究发现，神经肌肉接头或运动终板的数量和功能随着年龄的增加而衰退。运动终板控制肌肉收缩所用到的肌纤维的数量：支配肌肉的神经招募的运动终板数量越多，肌肉收缩的力量就越大。因此，年龄相关性运动终板衰退会导致肌纤维废用和肌细胞凋亡。目前，还没有人类肌肉减少症中废用和细胞凋亡的直接证据，但一些研究显示，完全不活动的年轻人（实验性卧床）和长期待在太空（零重力）后返回地面的人，细胞凋亡与运动终板活性的减少有关。

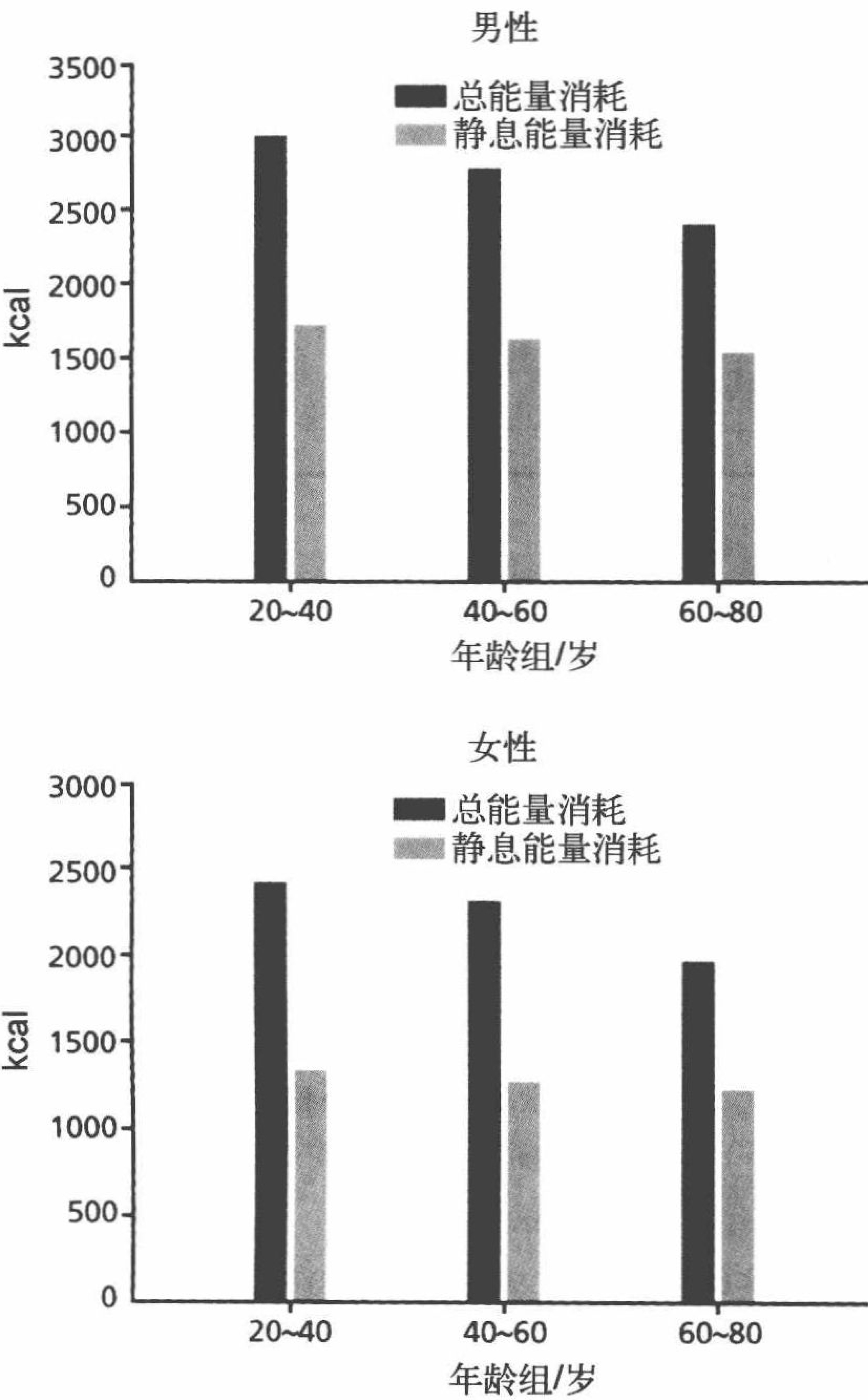


图 8.8 不同年龄组男性和女性总能量消耗和静息能量消耗的情况。（摘自 S. B. Roberts 和 G. E. Dallal, *Public Health Nutr.* 8: 1028-1036. 2005.）

肌肉组织的丢失会对健康产生显著的影响。休息时，肌肉利用超过半数的 REE 的能量来维持其形态，做好随时收缩的准备。因此，肌肉质量的减少降低了静息代谢率，而能量摄入不相应减少，就会导致脂肪的积累。男性静息代谢率每十年约下降 2.5%，女性下降则较慢，为 1.5%（图 8.8）。这些数值与年龄相关的肌肉减少量非常接近。缺乏体育锻炼会导致肌肉组织减少得更多，从而使 REE 随年龄的增加而减少得更快。

骨骼肌的主要作用是为身体提供力量和支撑。随着肌肉的减少，对需要一定力量和稳定性的情况进行反应的能力相应也会下降。以简单的行走为例，只有在路边被绊了一下或是踩上了不平整的路面，我们才会意识到肌肉的重要性。在青壮年期，绊一下不太可能使我们受伤，因为我们有足够多的肌肉作出相应的反应，从而保持平衡。随着年龄的增加和肌肉的萎缩，被绊的时候人们就可能没有足够的力量来保持身体平衡。事实上，由年龄相关的肌肉减少引起的跌倒是诱发疾病和导致死亡的主要危险因素之一。

皮肤的变化

皮肤是人体最大的器官，将人体与外界隔离开来。皮肤不但包被着我们体内所有

的组成部分，而且保护其不受外界，有时候是恶劣环境的伤害。例如，有害的太阳辐射，如紫外线，就无法穿透皮肤。此外，我们的皮肤能够形成一道阻隔毒物入侵的屏障从而参与到人体天然免疫系统中来（本章后面会介绍）。除了基本的保护功能，皮肤还是体温调节系统的重要器官及触觉系统的感受器官。在本节中，我们将主要介绍皮肤的基本结构、衰老对皮肤的影响，以及环境因素对于年龄相关的皮肤变化的影响。皮肤在免疫系统中起的作用将在后面“免疫系统的变化”这一节内简单介绍。

皮肤由三层组成

皮肤的组成分为三部分：表皮、真皮和皮下脂肪组织（图 8.9）。表皮是皮肤的最外层，由 5 层组成：角质层、透明层、颗粒层、棘层和基底层。尽管每一层都有其特殊的功能，但表皮总的功能就是将基底层产生的活的角质形成细胞转化为扁平坚硬的死角质层细胞。这些死亡的皮肤每 2 周就会脱落 1 次，并由逐层上移的、新的死亡皮肤细胞替代。通过这一过程，被太阳辐射或其他因素损害过的细胞就会脱落掉，但是保护了下层的细胞。表皮中还包括一些特化的细胞：产生色素的黑色素细胞；在免疫系统中起重要作用的朗格汉斯细胞；作为触觉感受器的 Merkel 细胞。

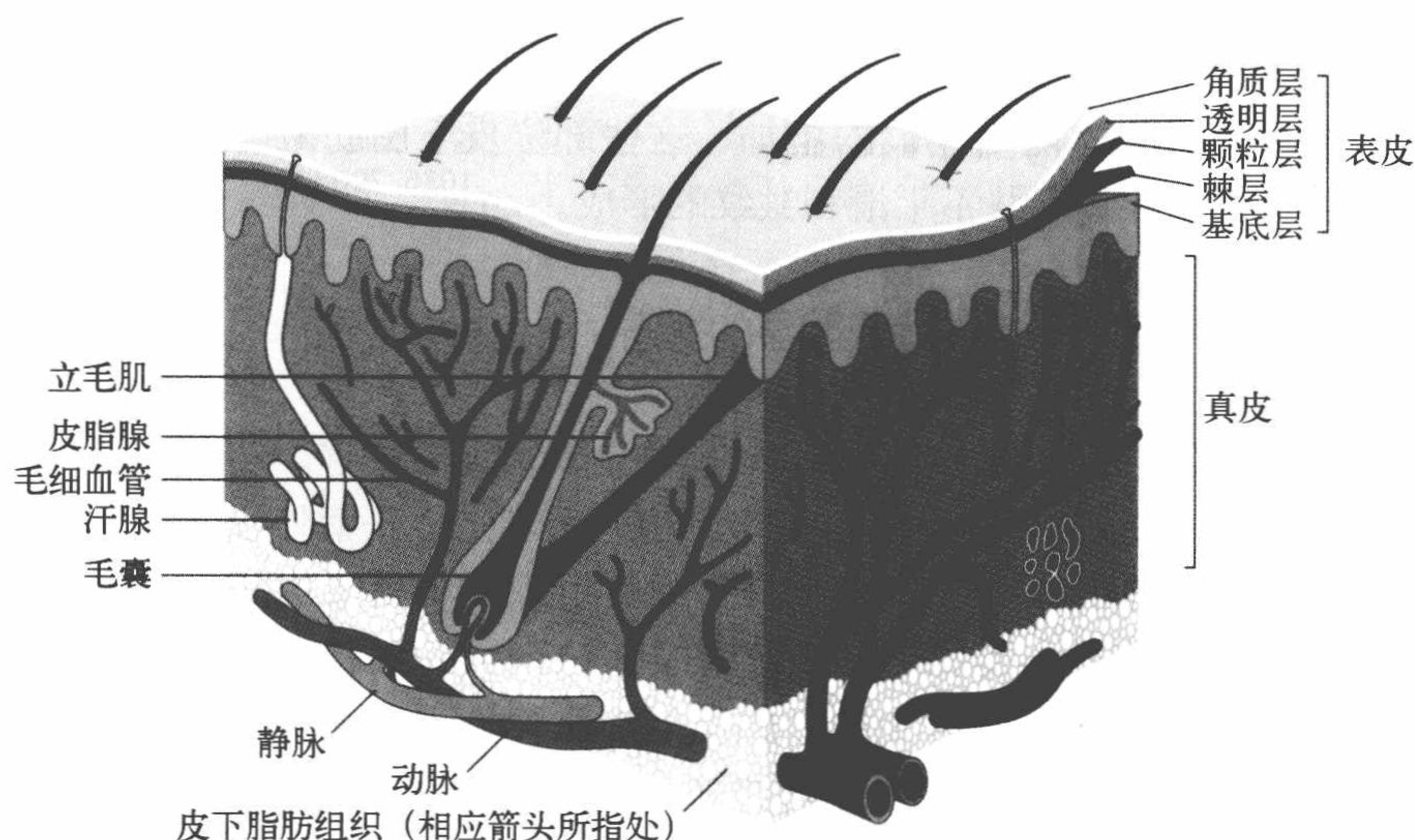


图 8.9　人类皮肤横截面图解。人类皮肤的三层结构——表皮、真皮和皮下脂肪组织，使人体内部器官免受外界环境的伤害，并产生触觉，以及通过流汗或血管收缩来帮助机体调节体温。

真皮主要由结缔组织构成，比表皮要厚很多。真皮中包含了皮肤的许多细胞器：外分泌腺、毛囊、皮脂腺、毛细血管及神经末梢。这些结构是由有弹性的蛋白质、胶原蛋白及弹性蛋白纤维组成的基质作为支撑的（胶原蛋白占真皮干重的 70%）。真皮使皮肤具有柔韧性并帮助传递触觉和压力感觉，参与体温的调节。当体内温度上升时，汗腺释放水到皮肤表面，通过水的蒸发带走热量来降温。反之，当环境寒冷时，皮肤中的血管会收缩，从而使血液更多地在内脏器官内流动。

皮下脂肪组织构成了皮肤的底层，主要包含脂肪组织和血管。脂肪层起到了一个隔离和缓冲的作用，同时也能帮助调节皮肤自身及身体的温度。

皱纹是由于皮肤弹性及皮下脂肪的缺失造成的

皱纹是衰老最直观的结果之一。所有的人及人的所有部位都会出现皱纹。皱纹形成的原因在于真皮产生的皮肤细胞数量减少、皮肤细胞的正常功能发生改变，以及皮下脂肪的减少。由衰老引起的皮肤细胞数量的减少最终导致皮肤变薄，而且是从表皮开始。细胞数量的减少是由于端粒缩短而引起的细胞分裂变慢造成的(见第4章)。同时，一些研究也发现基底层中有丝分裂细胞的数量会随着年龄的增加而减少。随着皮肤细胞的减少，胶原蛋白和弹性蛋白的产生也随之减少，从而导致皮肤逐渐失去弹性。另外，胶原蛋白非酶依赖性交联的增加也会使皮肤的弹性下降（信息栏8.2)。随着每一次新的交联，蛋白质的弹性降低，真皮也变得更为扁平。由于失去弹性，表皮不再光滑，从而使其下面的真皮和皮下脂肪的不平整显露无遗。

皮肤随年龄而变得不平整的最重要原因在于皮下脂肪层储存脂质的减少。一般来说，成年人体内的大部分脂肪储存在皮下脂肪层。年龄在20岁到40岁之间的成年人身体储存脂肪相对均匀。但当我们过了60岁，脂肪往往会更多地储存在腰部（男性)、胯部（女性）和臀部（男性和女性)。此外，由于目前还不清楚的原因，脸部、手臂和腿部的皮下脂肪会减少。随着年龄的增加，这些部位皮下脂肪减少，并被相对无弹性的表皮所覆盖，从而导致皮肤不平滑和皱纹的形成。

长时间的紫外线照射对皮肤造成明显的损害

外源因素如污染、吸烟和过量饮酒会对皮肤造成很大的损害。然而，时间依赖性的、环境引起的皮肤损伤超过90%由阳光暴露引起。光老化——紫外线造成的对皮肤的长久伤害——主要发生在真皮中，是由于异常弹性组织的积累造成的，也就是临床上所说的日光性弹力组织变性。受损的弹力纤维及胶原蛋白纤维积累并形成功能失调的细胞外基质，导致皮肤弹性丧失、皱纹形成及毛细血管扩张（皮肤表面出现微小血管的扩张)。另外，重复性的阳光暴晒会破坏黑色素细胞。黑色素细胞结构和功能上的改变可能会导致存在遗传风险的人患上黑色素瘤。黑色素的重要性体现在深色皮肤比起浅色皮肤老化的速度要慢很多。

光老化及日光性弹力组织变性的病因目前还不清楚。多数研究表明紫外线引起的活性氧，亦称中心氧自由基(ROS)可能在其中起着重要的作用。回顾第4章里面的内容，活性氧中的非配对电子与其他分子很快发生反应并改变蛋白质的结构和功能。由于胶原蛋白和弹性蛋白更新的速度很慢，受到损坏的弹性纤维往往会在真皮的基质中积累。对于弹性纤维的破坏也会引起免疫反应，从而对真皮产生更为严重的伤害。许多研究显示，免疫系统对于被活性氧破坏组织的反复反应会加速皮肤的老化。

光老化是完全可以预防的。不要暴露在太阳光或仿晒机有害的紫外线辐射下。当然，

很多人无法或不愿意采取这种极端的措施，那么限制在日光直接照射下的时间和使用防晒霜，可以有效减少光老化的影响，并降低罹患皮肤癌的风险。

信息栏 8.2　美拉德反应与衰老

我们都知道，食物加热后会变成棕色。许多衰老相关的生理功能的衰退可能由于与此过程类似的蛋白质生化重组所引起。导致食物变色的、被称为美拉德反应的生化通路（以该通路的发现者 Louis Camille Mailard 的名字命名）会导致我们的动脉硬化、关节活动减少、眼睛内的晶状体加厚，并引起其他许多不会危及生命的机体变化。在这里我们仅简单地讨论美拉德反应中的生化反应及其对人类衰老的影响。

美拉德反应分为三步。第一步，葡萄糖或果糖分子与氨基酸反应生成席夫碱，即由氨基中的氮原子与果糖或葡萄糖中的碳原子双键连接形成的有机化合物（图 8.10）。席夫碱的酶催化合成和分解在正常的生化反应中起着重要的合成和信号的作用，而且该过程受到严格的调控。

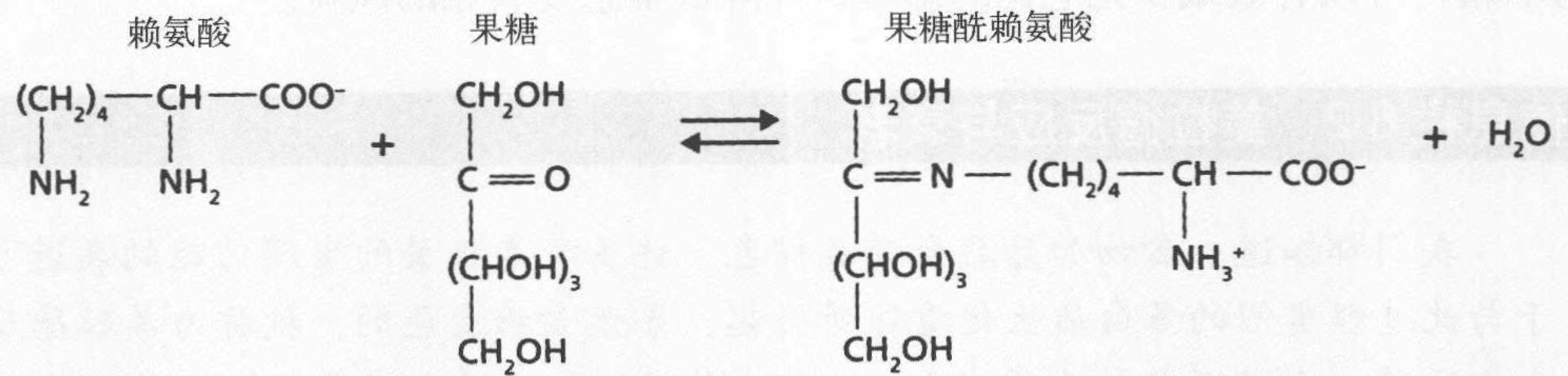
但是，席夫碱在不受调控的非酶催化的过程中也能形成，并能导致不可分解的细胞代谢产物的积累。

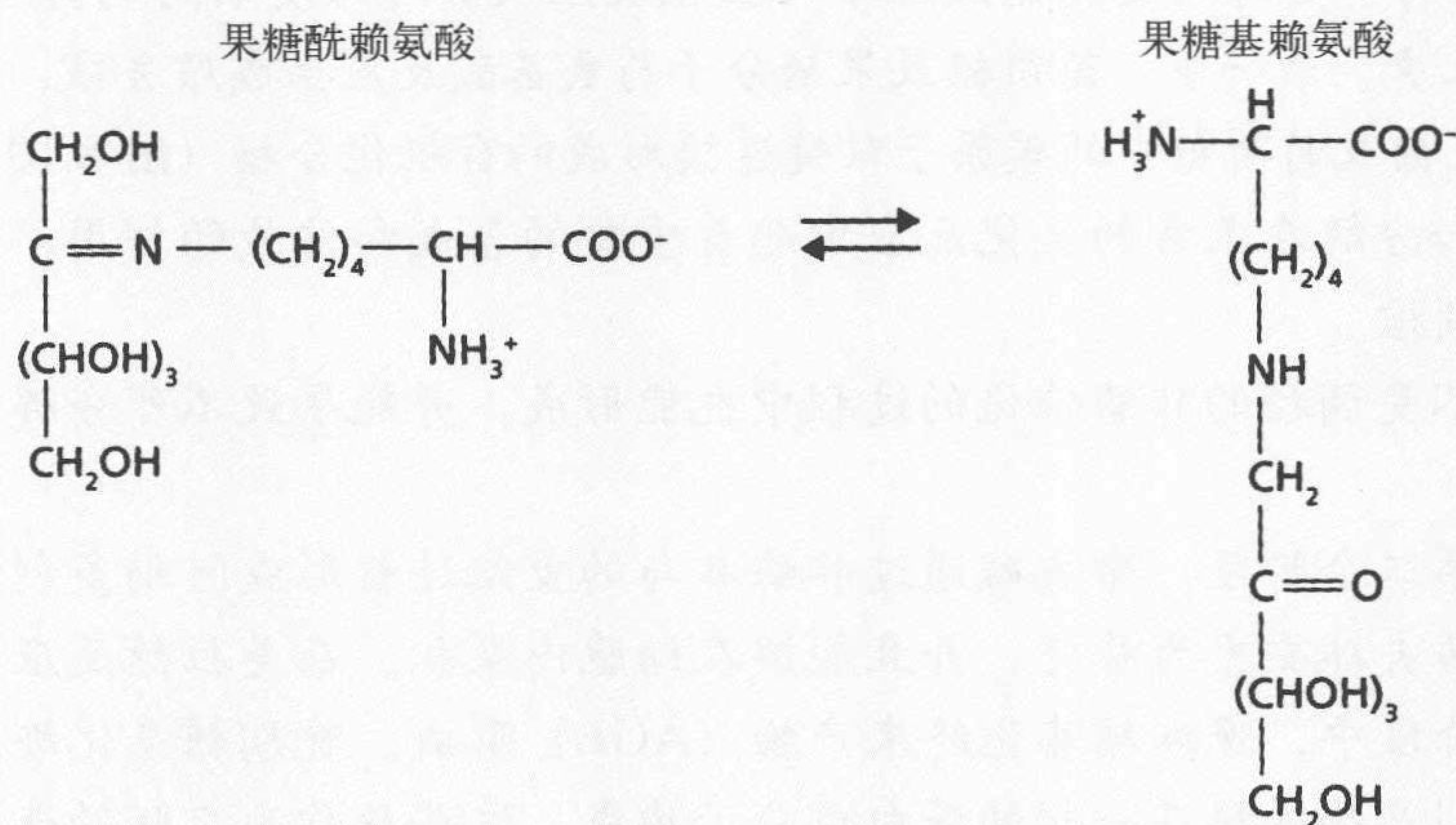
在美拉德反应的第二个阶段，席夫碱通过非酶参与的重组过程形成阿玛多利产物。阿玛多利产物比席夫碱要更为稳定，并且能够在细胞内聚积。在美拉德反应的第三个也是最后一个阶段中，晚期糖基化终末产物（AGE）形成。晚期糖基化终末产物由两个被阿玛多利产物连接在一起的蛋白质分子构成。这些被称为交联的连接物，改变了蛋白质的结构和功能。晚期糖基化终末产物不溶解而且难以分解，在加热后会引起棕色反应。

晚期糖基化终末产物与正常的、由酶催化产生的交联产物不同，并可能导致与年龄相关的生理功能的丧失。例如，胶原蛋白占人体蛋白质总量的 25% 以上，是聚集细胞的细胞外基质的主要成分。胶原蛋白的原纤维由三条 α 链扭成一束由氢键联系起来的三螺旋结构（图 8.11）。在翻译过程中，随着胶原蛋白纤维的合成，赖氨酰氧化酶催化蛋白质赖氨酸残基与果糖或葡萄糖等醛糖中的醛基反应生成糖基化赖氨酸残基。多个胶原蛋白原纤维的糖基化赖氨酸残基结合在一起形成胶原蛋白的纤维。相应地，胶原蛋白纤维缠绕在一起形成胶原束。在酶的催化下，原纤维的相互黏合使胶原蛋白富有了独特的韧性和弹性。

胶原蛋白形成过程中的交联刚好使其足够强韧又富有弹性（如果你把皮肤从下面的肌肉拉开，由于胶原蛋白的弹性它会自动回到原来的位置）。由于转换速度极慢，很多器官在发育过程中形成的胶原蛋白在人的一生中几乎保持不变。这一特性使胶原蛋白易受随机的、未受控制的非酶依赖性糖基化和晚期糖基化形成的终末产物影响。胶原蛋白纤维内的非酶依赖性交联在增加胶原蛋白强韧度的同时降低其弹性。

在使蛋白质失活过程中，AGE 的作用非常重要。由于 AGE 没有分解代谢的途径，这个产物的积累可能导致细胞及生理功能的异常。正如你将在本章及第 9 章所见，非酶依赖性交联及 AGE 的形成很可能是导致衰老相关的生理机能衰退的原因。





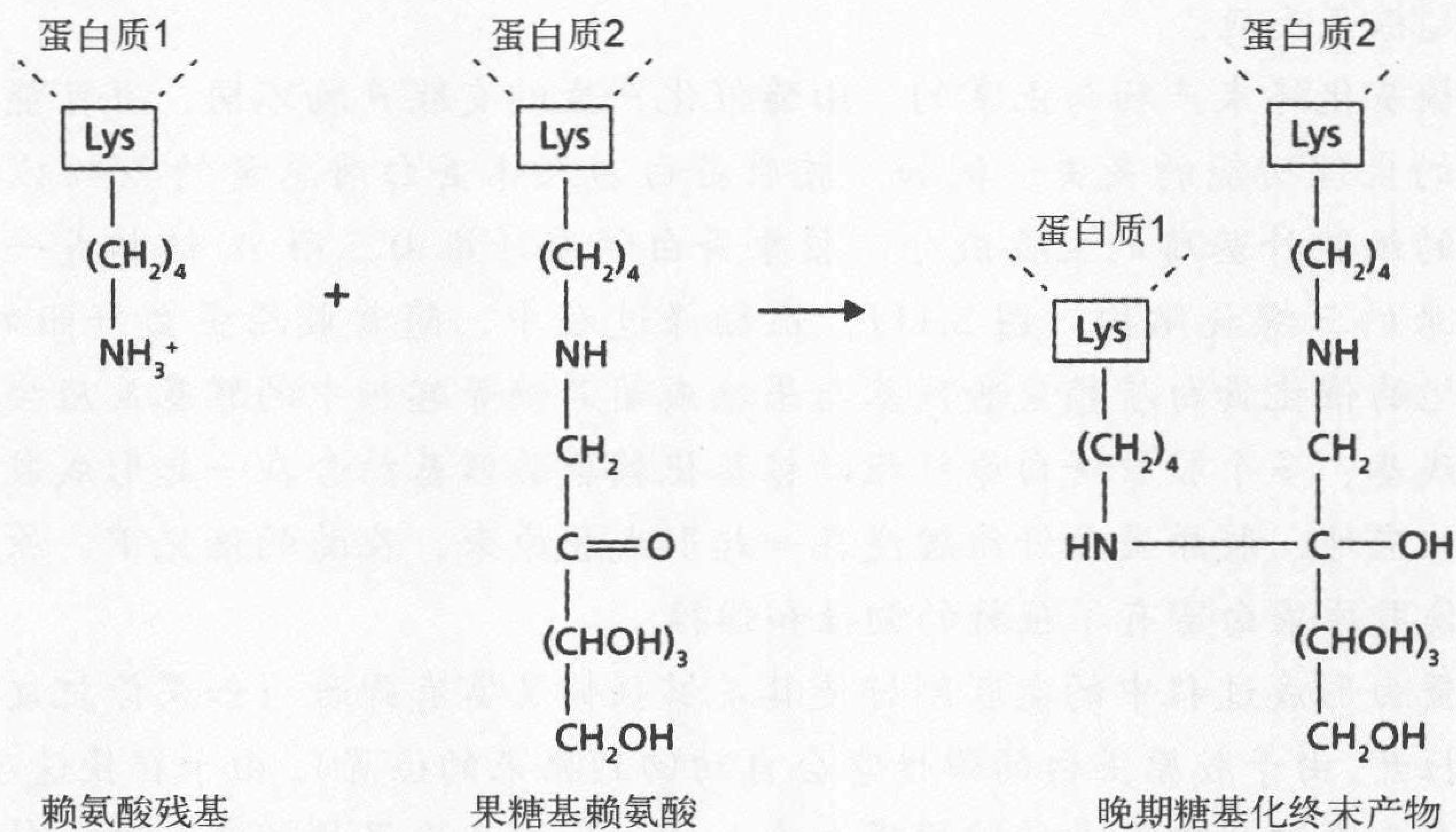


图 8.10 美拉德反应和晚期糖基化终末产物的非酶依赖性形成。(A)氨基酸(如赖氨酸)与醛糖(如果糖)通过双键连接形成席夫碱。(B)席夫碱经过重排形成更加稳定的酮，即阿玛多利产物，亦即图示的果糖酰赖氨酸。与席夫碱不同，阿玛多利产物能够在细胞内积累。(C)随着时间的迁移，黏附在一个蛋白质分子或蛋白质亚基上的阿玛多利产物连接第二个蛋白质分子，从而产生交联并最终形成晚期糖基化终末产物（AGE）(图示的两个蛋白质分子的连接仅作为示意，并不代表在化学结构上准确）晚期糖基化终末产物的形成是不可逆的，可能会导致蛋白质失活。

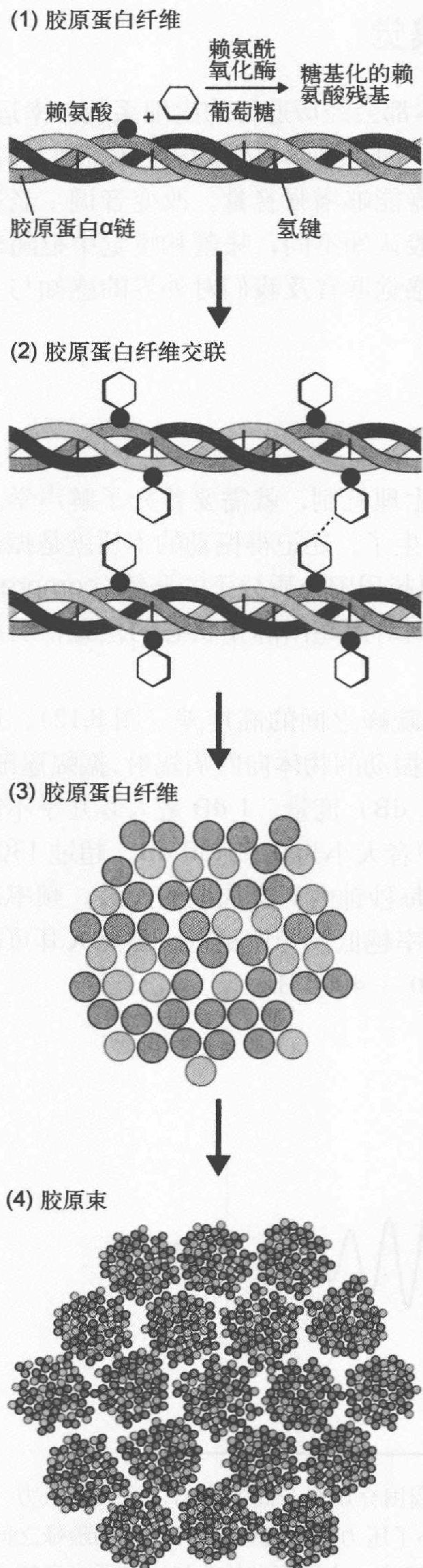


图 8.11　胶原纤维的酶催化交联。(1) 胶原蛋白原纤维是胶原蛋白最基本的单位，通过氢键结合在一起的三条 α 链扭成的一条螺旋结构。赖氨酰氧化酶催化 α 链赖氨酸残基与葡萄糖等醛糖中的醛基反应产生糖基化赖氨酸残基。(2) 糖基化赖氨酸残基与其他糖基化赖氨酸残基相黏连形成胶原蛋白原纤维之间的交联。(3) 多条相互交联的原纤维形成胶原蛋白纤维。(4) 胶原蛋白纤维合在一起形成最终产物——胶原束。

感觉的变化：听觉、视觉、味觉及嗅觉

听觉系统和视觉系统是仅有的两个所有个体都会经历退行的生理系统。幸运的是，这两类衰退都不会给日常生活带来严重的不便，因为医学科学的进展使我们具备了有效消除年龄相关性机能衰退的治疗手段：助听器能够增强音量，改变音调；老花镜改善了视觉。味觉和嗅觉是两种化学感觉，与一般认知不同，味蕾和嗅觉中枢随年龄的变化极小。在本节里，我们将主要讨论人体的感觉器官及我们对外界的感知与互作是怎样随着衰老而发生变化的。

声学是听觉的基础

为了弄明白听觉和年龄相关性听觉改变的生理机制，就需要首先了解声学。物体在介质（气体、液体或固体）中振动，声波就产生了。还记得振动的本质就是振荡吗？这也就是说，振动是物体从静止状态向外挤压，引起周围介质分子的**压缩**（compression）及压力的升高。振动物体向外移动，随后移动到对面超出静止状态的位置，引起介质内的压力的降低，即**稀释**（rarefaction）。

声波的**振幅**（amplitude）是指压缩峰与稀疏峰之间的高度差（图 8.12）。声音的大小与声波的振幅直接成正比。随着声波从产生振动的物体向四周辐射，振幅逐渐变小，声音也越来越弱。声音的大小以**分贝**（decibel，dB）度量。1 dB 是人耳几乎不能够察觉的声音大小的对数增加值。人耳可以耐受的声音大小为 0 ～ 130 dB。超过 130 dB 的声音会引起耳痛。振动的**频率**（frequency）是每秒钟内声音周期的次数。频率决定了声音的**音调**（pitch）：频率越高，音调越高；频率越低，音调越低。虽然人耳可以听到 20 ～ 20 000 Hz 的声音，但最佳探测范围为 1000 ～ 4000 Hz。

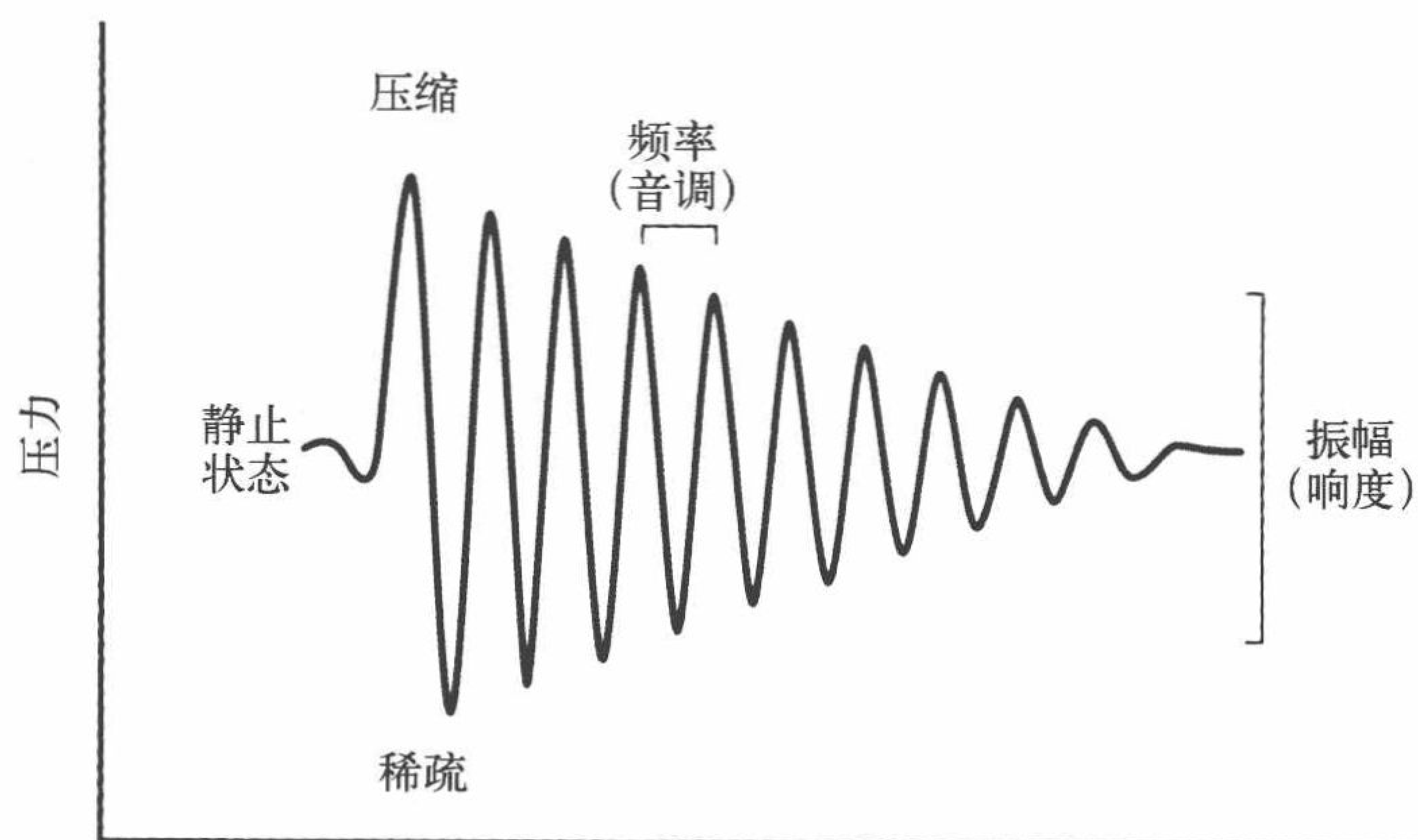


图 8.12　声波的组成。振动物体向外侧的移动减少了周围介质分子间的距离，增大了压力（压缩）。振动物体向内的收缩，增加了介质分子间的距离，减小了压力（稀疏）。压缩峰和稀疏峰之间的距离决定了声波的振幅。声音的大小与振幅呈正比。声波的频率，亦即振动的快慢决定了声音的音调 。

声音通过人耳传递需要三个步骤

为了听到声音，人耳需要做三件事情：①引导声波进入人耳的听觉结构；②感受因声波振动引起的空气压力的波动；③将这些压力波动转化为人脑可解析的信号。这里面的每一步工作由耳朵不同的结构分别执行。

声音转换的第一步在外耳进行，包括耳廓、外耳道和鼓膜（图 8.13)。耳廓用来收集声波，并通过外耳道输送到鼓膜。鼓膜发出与声波相同频率的振动，与施加在它上面的压力成比例地向内侧凹陷。于是，鼓膜运动的距离决定了我们听到的声音的大小。

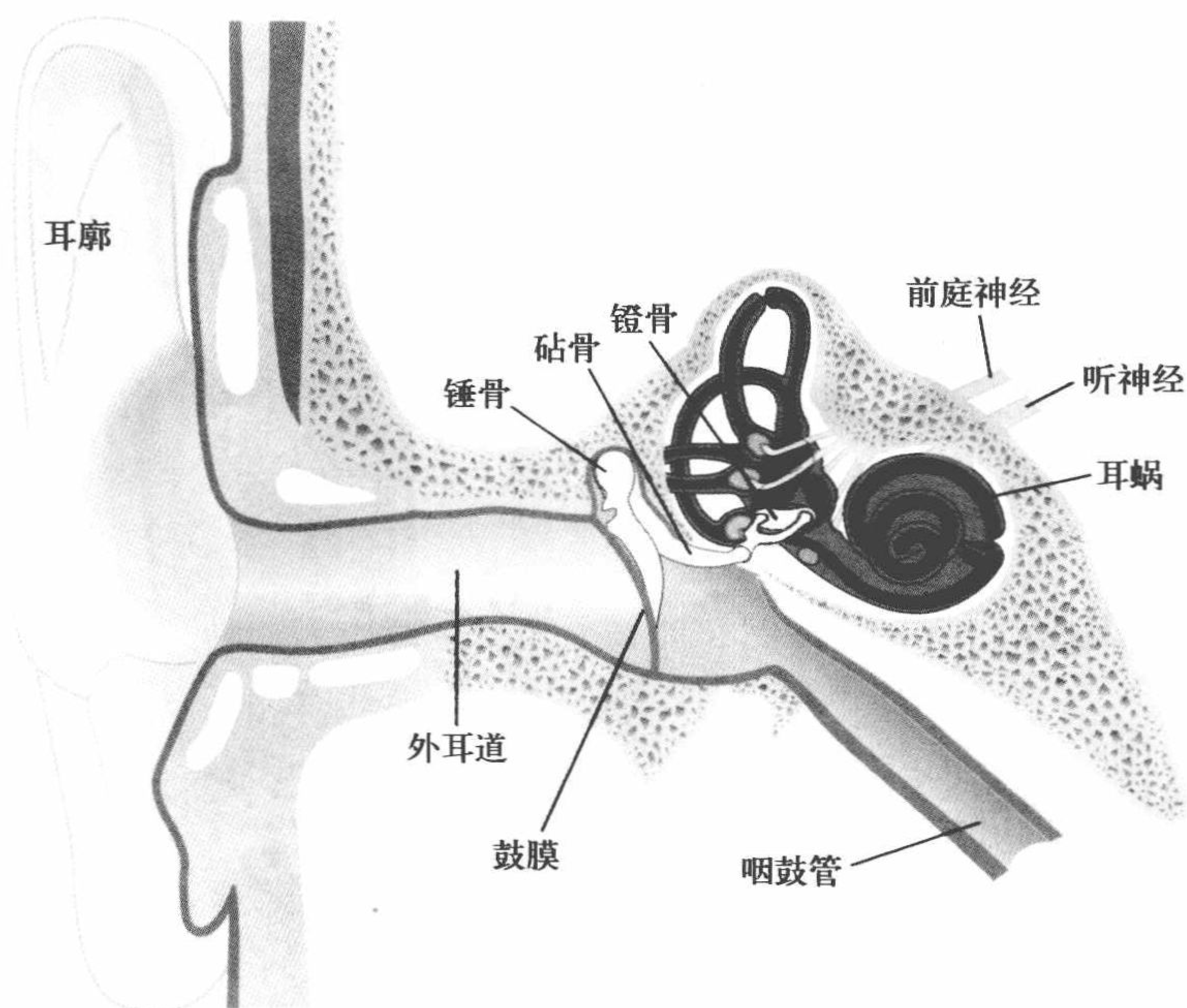


图 8.13 人耳的解剖图。

鼓膜在外耳道内延展，从而分开了外耳和中耳。鼓膜的振动传递到中耳的锤骨、砧骨和镫骨上面。这些骨头在声波进入内耳前将其放大。内耳含有液体。声波在液体中传播比在空气中困难，但是在中耳卵圆窗上单位面积的压力比在鼓膜上的压力大很多，因此能够放大声音。同时，中耳具有咽鼓管开口，可以用来平衡中耳与外部环境之间的压力。

声波在内耳转化为神经冲动。镫骨在卵圆窗上面振动；振动通过充满液体的耳蜗管传到**耳蜗**（cochlea）（图 8.14)。耳蜗里面含有**柯蒂氏器**（organ of Corti)，后者由高度特异化的受体细胞组成。这些受体细胞含有称为**静纤毛**（stereocilia）的绒毛。静纤毛的移动距离直接与耳蜗内液体的振动成正比。静纤毛移动产生的压力促使受体细胞膜上电压门控型钙离子通道打开。然后，受体细胞释放刺激耳蜗神经的神经递质，该信号就被传输到大脑的听觉中心——我们就听到了声音。

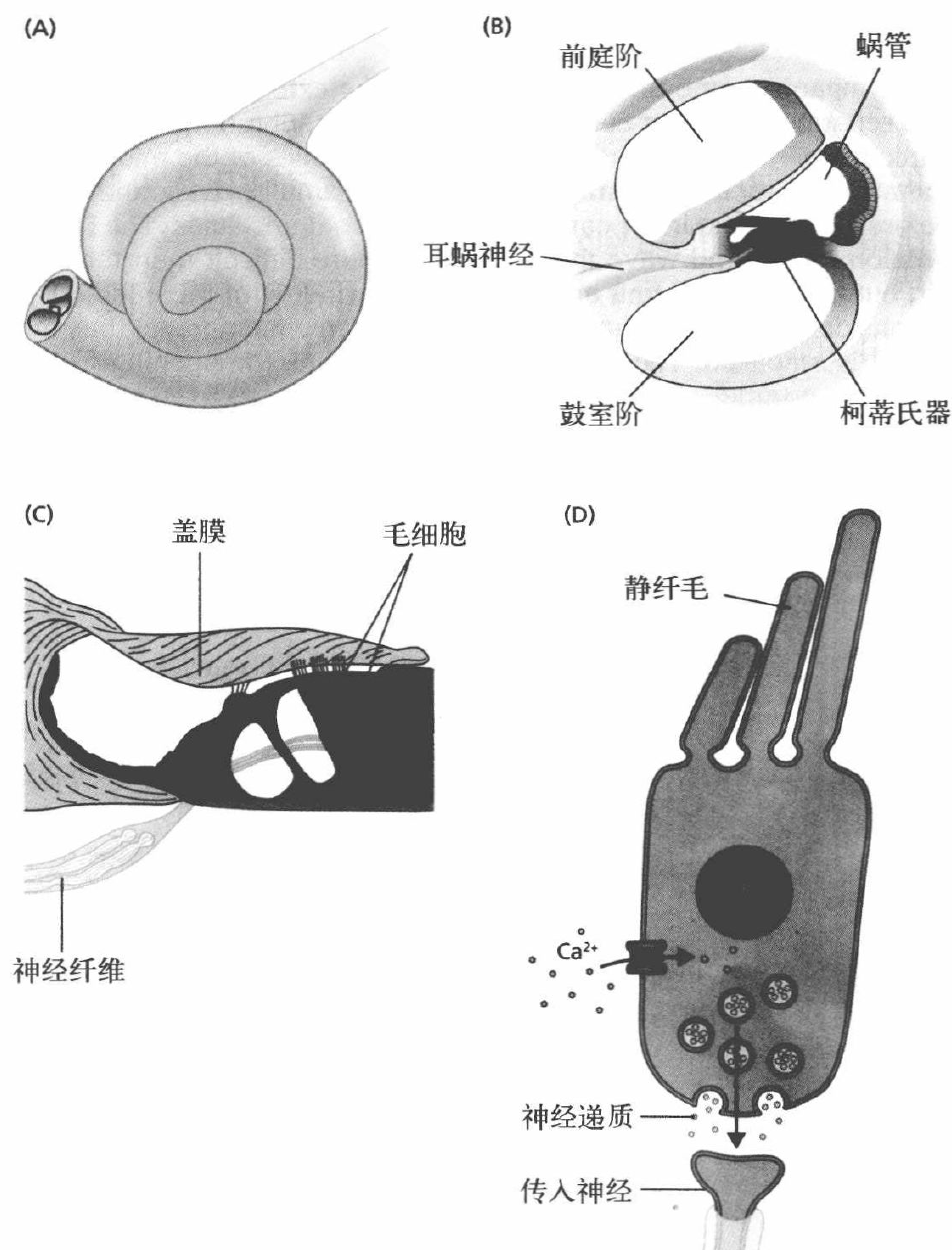


图 8.14 内耳的组成。（A）充满液体的耳蜗。（B）耳蜗由三根延伸的导管组成。声波在卵圆窗上面的振动被传递到耳蜗的液体中。这些液体振动改变了对耳蜗壁施加的压力。接下来，这种压力的变化被在耳蜗管内的柯蒂氏器检测到。（C）柯蒂氏器内的细胞，又称毛细胞，有着绒毛状的静纤毛。静纤毛移动的距离与耳蜗液体的压力成正比。（D）静纤毛的运动引起电压门控的离子通道打开，钙离子进入到细胞内引起神经递质的释放——产生电信号。

静纤毛的丢失导致年龄相关性听力障碍

多数专家认为造成年龄相关的听力衰退，即**老年性耳聋**（presbycusis）的主要原因是内耳的改变，尽管这些变化的原因还不清楚。内耳大量的变化中最显著的是毛细胞和（或）柯蒂氏器静纤毛的丢失。细胞静纤毛数量的减少降低了神经递质释放的速率，从而导致听觉系统探测声音大小和高低音调的能力被削弱。其他变化包括听觉通路神经元的丢失及毛细血管壁的增厚（降低血流速度）。另外，鼓膜和内耳骨运动能力的衰退也可能与老年性耳聋有关。试想，声波由声音振动传到鼓膜后变成一项生理活动，引起中耳的小骨跟压力成正比移动。这些小骨移动的任何衰减都会导致真实的声波与

我们听到的声音产生差异。锤骨、砧骨和镫骨只在它们的韧带和肌腱允许的范围内移动。随着年龄的增长，由于非酶催化交联和 AGE 的形成，胶原蛋白——组成韧带和肌腱的主要蛋白质——变得越来越硬（信息栏 8.2）。韧带和肌腱中胶原蛋白的交联导致中耳内的结构运动距离减少，速度变慢。因此，识别声音大小（振幅）和高音调（频率）的能力在后生殖期逐渐减弱。

视觉的基础是光学

人眼主要由两个部分组成，它们共同作用使我们产生视觉。外部包括瞳孔、角膜、虹膜、晶状体和睫状体（图 8.15）。眼内部分包括将光线转化为神经冲动的结构，如视网膜、中央凹、视神经盘及视神经。

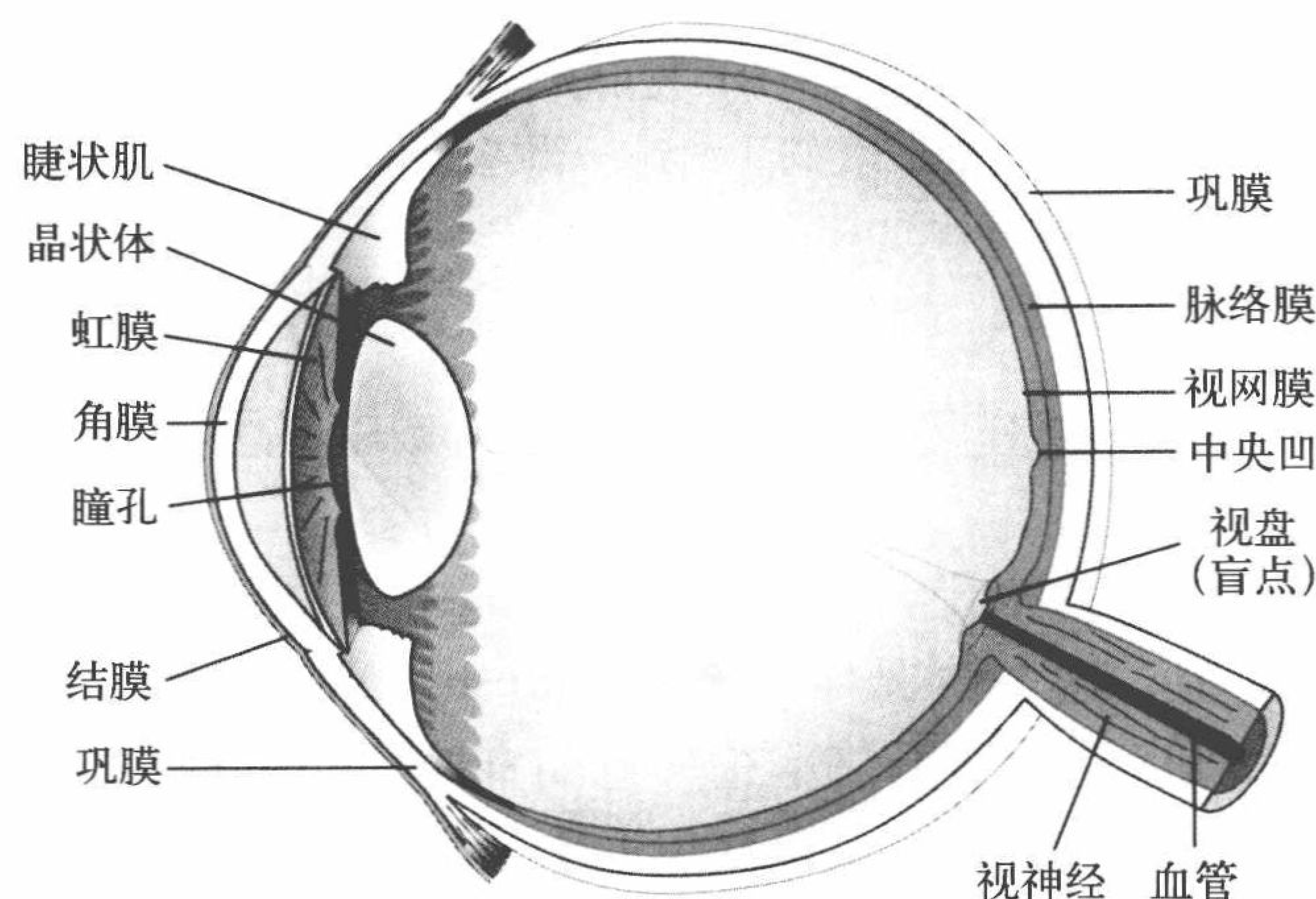


图 8.15　人眼解剖图。

物体反射的光线沿直线向四面八方传播。捕捉光波和产生物体影像的能力，需要视觉系统把多束反射光线聚集到一个点上。人的视觉系统——角膜和晶状体——将外源光线聚焦到视网膜上成为一个点。然后，视网膜将光波转换为电脉冲供大脑解析。为使光线聚焦到视网膜中央凹的一个点上，角膜必须具备使光线弯曲的能力（折射）。光线折射量的大小，称为**折射力**（refractive power）。光线被折射的角度越大，折射力就越强。

人的晶状体通过**小带纤维**（zonular fiber）与环形括约肌状的肌肉，即睫状体相连。睫状体舒张（肌肉伸长）拉长小带纤维，使晶状体伸长（图 8.16）。睫状体收缩（肌肉缩短）引起小带纤维舒张，使晶状体中的天然弹性成分回弹，更接近于球形。晶状体形状可变的特性使我们能够看清楚不同距离的物体。当看远处的物体时，睫状体松弛使晶状体成为扁平状，角膜透过全部折射的光线。来自近距离物体的光线以更大的角度投射到角膜上，就需要更强的折射力。睫状体收缩使晶状体趋于球形，增大光线的折射。因此，晶状体在折射光线方面能够协助角膜。我们把晶状体这一形状改变的过程称为**视觉调节**（accommodation）。

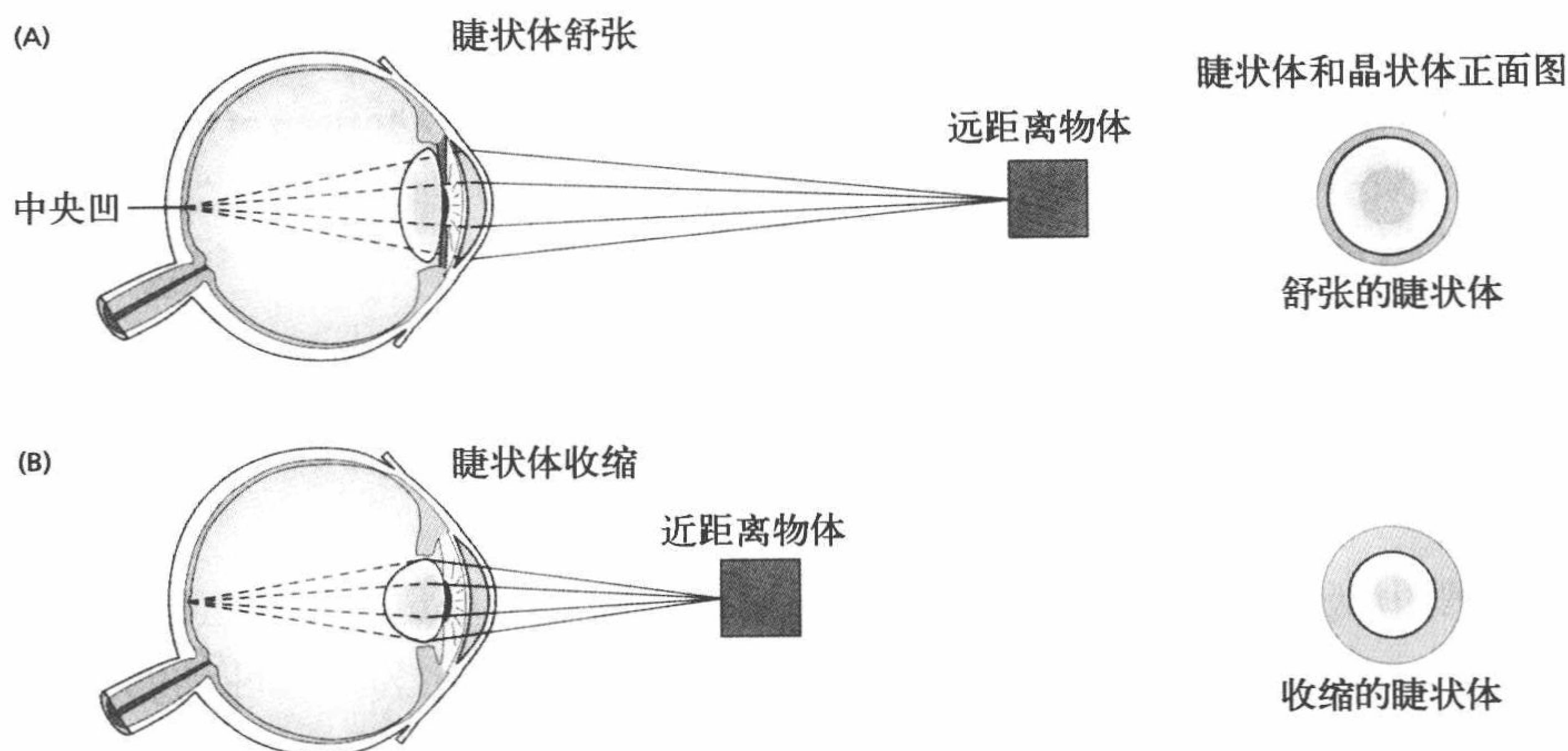


图 8.16　折射和视觉调节的机制。人眼聚焦需要光束覆盖视网膜上的一点——中央凹。远距离物体（A）反射光线落到角膜上的角度，比近距离物体（B）反射光线的角度小，需要的折射力也小，所以晶状体不用帮助角膜调节光线，并呈扁平状。我们注意到，看越近的物体，晶状体越趋近球形。看近距离物体时，为适当折光，需要晶状体有效的调节。

晶状体折射力随年龄发生的变化可以解释老视形成的原因

对于所有 50 岁以上的人来说，眼的光学部分都经历了变化。这些变化影响他们看近处物体时的聚焦能力，这一情况称为**老视**（presbyopia）。我们时常遇到 40 岁或 50 岁以上的人将读物拿到远处才能看清。这一行为直接反映出晶状体回弹及形成球形能力的丧失，还有不能充分增加折射力来聚焦近距离物体。虽然导致老视的确切原因还不清楚，但是下面几种因素可能在其中起到作用。首先，晶状体内的细胞一旦形成就不被替代，也就是说，它们是终末分化细胞。终末分化会导致晶状体细胞内的细胞器丢失。晶状体细胞无法替换或修复可能会导致晶状体弹性的丧失。其次，如上所述，连接细胞并使晶状体具有弹性的蛋白质——胶原，随着年龄的增加逐渐变硬，这导致晶状体就不能缩为球形，聚焦近处的物体。最后，睫状体平滑肌数量会有少量的减少，这会引起收缩力的减少，进而降低了折射力。

晶状体细胞终末分化导致白内障形成

60 岁以上的老年人中约 3.9% 存在导致低视力或失明的视力障碍（图 8.17）。白内障是老年人最为常见的视力疾病，介于正常衰老与疾病之间。这就是说，随着年龄的增加，尽管晶状体逐渐混浊，但是 60 岁以上人群中只有约 3.5% 出现白内障。

白内障可以定义为晶状体里的任何不透明体（图 8.18）。尽管年龄相关性白内障的成因仍需探索，但我们知道长时间环境相关性损伤，如光氧化、渗透压增高和其他环境压力在混浊产生过程中起着重要的作用。多数组织细胞内的细胞器能够使损伤受到阻止或得到修复。严重的损伤导致细胞凋亡和死亡。因为晶状体细胞是终末分化的，

所以它不会出现凋亡。此外，维持晶状体的透明度需要细胞器起作用，这些细胞器的数量会随年龄减少。因此，老化的晶状体受到的环境损害是无法修复的。

环境损害是怎样导致与年龄相关的白内障发生的？至今，对于该问题仍没有最终的答案，但是近期证据表明蛋白质折叠错误和难溶性蛋白质聚集物的形成，可以为晶状体随年龄混浊提供一种解释。人的晶状体含有大量晶状体蛋白，晶状体蛋白的三级结构使晶状体呈透明状。和所有的蛋白质一样，晶状体蛋白偶尔会出现变性（去折叠）。其他组织能够在伴侣蛋白的帮助下，修复未折叠的蛋白质。人的晶状体内缺乏合成伴侣蛋白的细胞器，但它含有类似伴侣蛋白结构域的分子——α - 晶状体蛋白。在年轻人的晶状体中，α - 晶状体蛋白可以通过自身再折叠恢复其功能，从而维持晶状体的透明度。α - 晶状体蛋白和(或)伴侣蛋白结构域的数量随着年龄的增加显著减少。变性的 α - 晶状体蛋白无法再次折叠成为有功能的三级结构，导致晶状体的透明度降低。

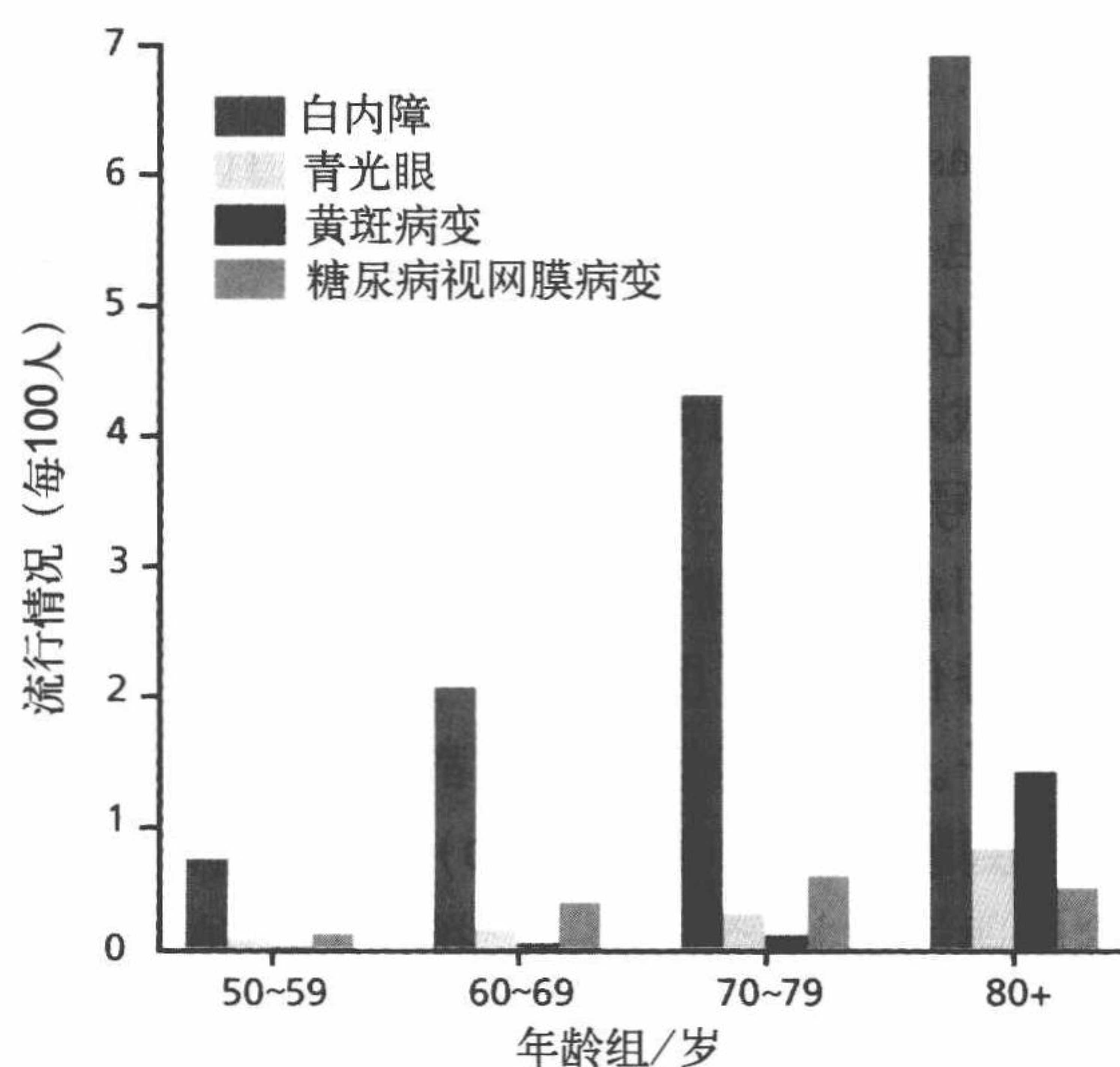


图 8.17　年龄相关性视觉疾病的流行情况。由于参与调查的人数很少，80 岁以上年龄组的数据可能被高估了。（摘自 Eye Disease and Prevention Group, *Arch. Ophthalmol.* 122: 487-494, 552-563, 564-572, 2004. With permission of the Eye Disease and Prevention Group.）

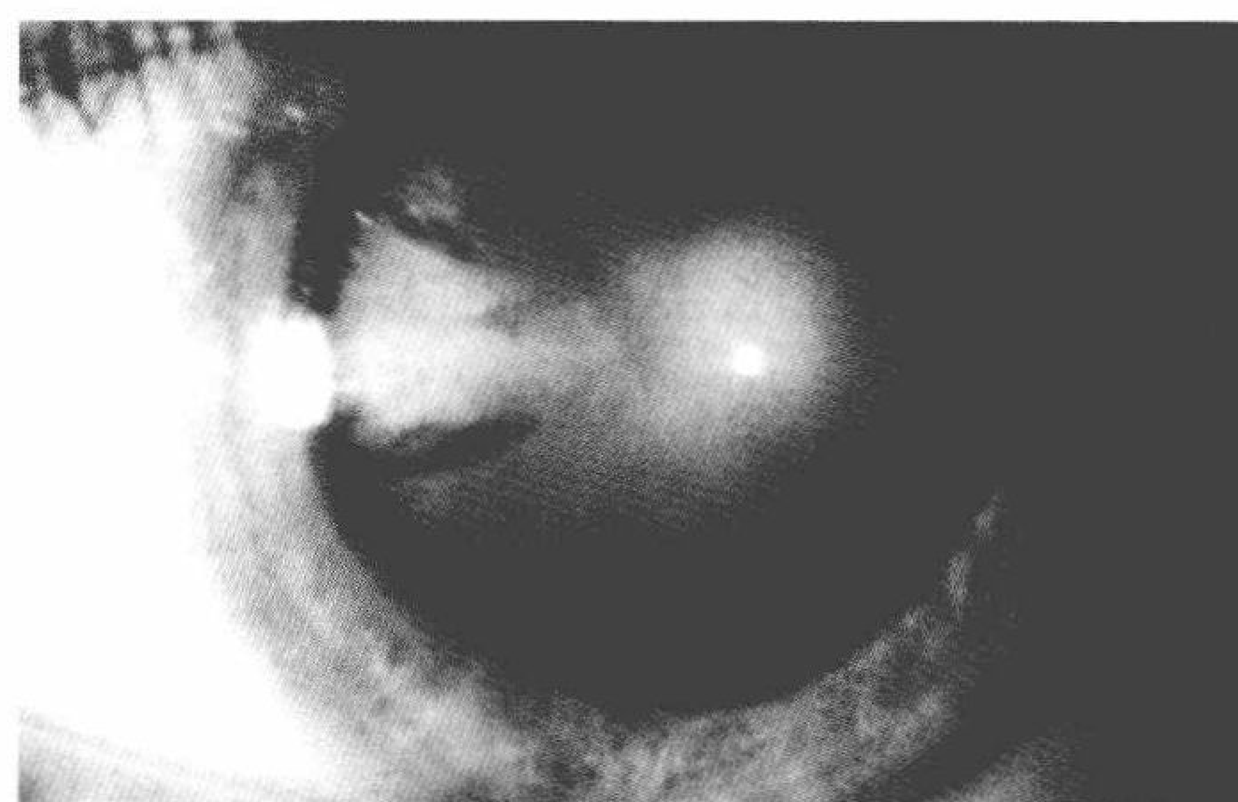


图 8.18　年龄相关性白内障引起的晶状体浑浊。（感谢 Biophoto Associates/PR Science/Visual Photos 提供图片）

这引出了一个更深层次的问题：年龄相关的蛋白质折叠错误或变性的增加是怎样导致白内障的？与前面的许多问题一样，其潜在机制仍然未知。然而我们知道未折叠的蛋白质极易形成不溶性聚集物，而对于白内障患者晶状体的化学分析证实了蛋白质聚集物的存在。蛋白质变性时，通常不会暴露在蛋白质表面的氨基酸被暴露了出来。这些氨基酸可以与其他变性蛋白质的氨基酸结合——如果伴侣蛋白存在，这种结合就不会发生。也就是说，两种蛋白质结合在一起，没有任何生化过程能够将它们分离开来。如此发生多次，蛋白质聚集物就形成了（蛋白质聚集物形成将会在第 9 章里面详细介绍）。

白内障会严重影响视力，但可以通过手术移除。白内障手术有两种类型：**超声乳**

化法（phacoemulsification）和**囊外摘除法**（extracapsular cataract extraction）。超声乳化法是最常用的方法，需要用超声来乳化晶状体（使之溶解）。一旦晶状体被乳化，就可以吸除。超声乳化法不移除晶状体囊。囊外摘除法是指在移除晶状体的同时，覆盖晶状体的弹性囊部分是完整的。保留弹性囊是为了植入人工晶体。这两种手术方法都将人工晶体植入角膜内部。尽管能够改善调节能力的人工晶体正在研发之中，目前的人工晶体不能收缩或伸长，也无法纠正调节功能的缺失。白内障手术在美国已广泛开展。在 60 岁以上人群中约有 3.5% 的个体患有年龄相关的白内障，其中 95% 的人进行了移除手术。

嗅觉与味觉功能随年龄的改变很小

嘴和鼻子为我们带来了味道的美好感觉，这个重要的感觉过程促使我们在饥饿时进食（如果你认为这不是真的，那么想想当你患了感冒时，进食是多么的不开心和无趣吧！）。味觉由两种化学感觉组成，即味道（taste）和气味（smell）。味道的感觉器官——**味蕾**（taste bud），主要集中在舌头上，但也在存在于上颚。味蕾对味道的检测可以分为 5 类：咸、甜、苦、酸和鲜（umami，此味道与谷氨酸及其他氨基酸盐的味道相关）。味蕾对食物作出反应，通过探测对应于咸和酸味的离子浓度的变化或是通过刺激甜、苦及鲜味的受体向大脑发出味道类型的信号。

我们所感受到的食物中的味道，80% 由嗅觉引起。上鼻腔上皮里的**嗅神经**（olfactory nerve），根据化学结构的不同识别食物中的芳香化合物（图 8.19）。人有超过 1000 种不同的嗅觉受体，分别针对不同种类的气味分子。每个嗅觉神经元都含有 1 ～ 4 个受体。当气味分子结合受体，神经信号就会被传递到**嗅球**（olfactory bulb）。嗅球解码信号，识别哪些受体被刺激及出现了多少刺激，然后通过嗅神经（第一脑神经）把这些信息传送到大脑的嗅觉中枢（图 8.20）。之后，嗅觉中枢将信号传递到大脑的**边缘系统**（limbic system），从而决定这个气味是舒适的还是难以忍受的。边缘系统区域能够整合味觉和嗅觉信号，从而给予我们总体的味觉感受。

早期关于衰老对味觉影响的研究常常会纳入那些在味蕾和嗅觉生理机能方面患有疾病的人。这导致人们产生一种普遍的观念，即味觉随着年龄的增长而衰退。然而总体而言，近来更多经过合理设计的研究显示，味蕾和嗅觉中心随年龄的改变是非常小的。迄今为止，无论

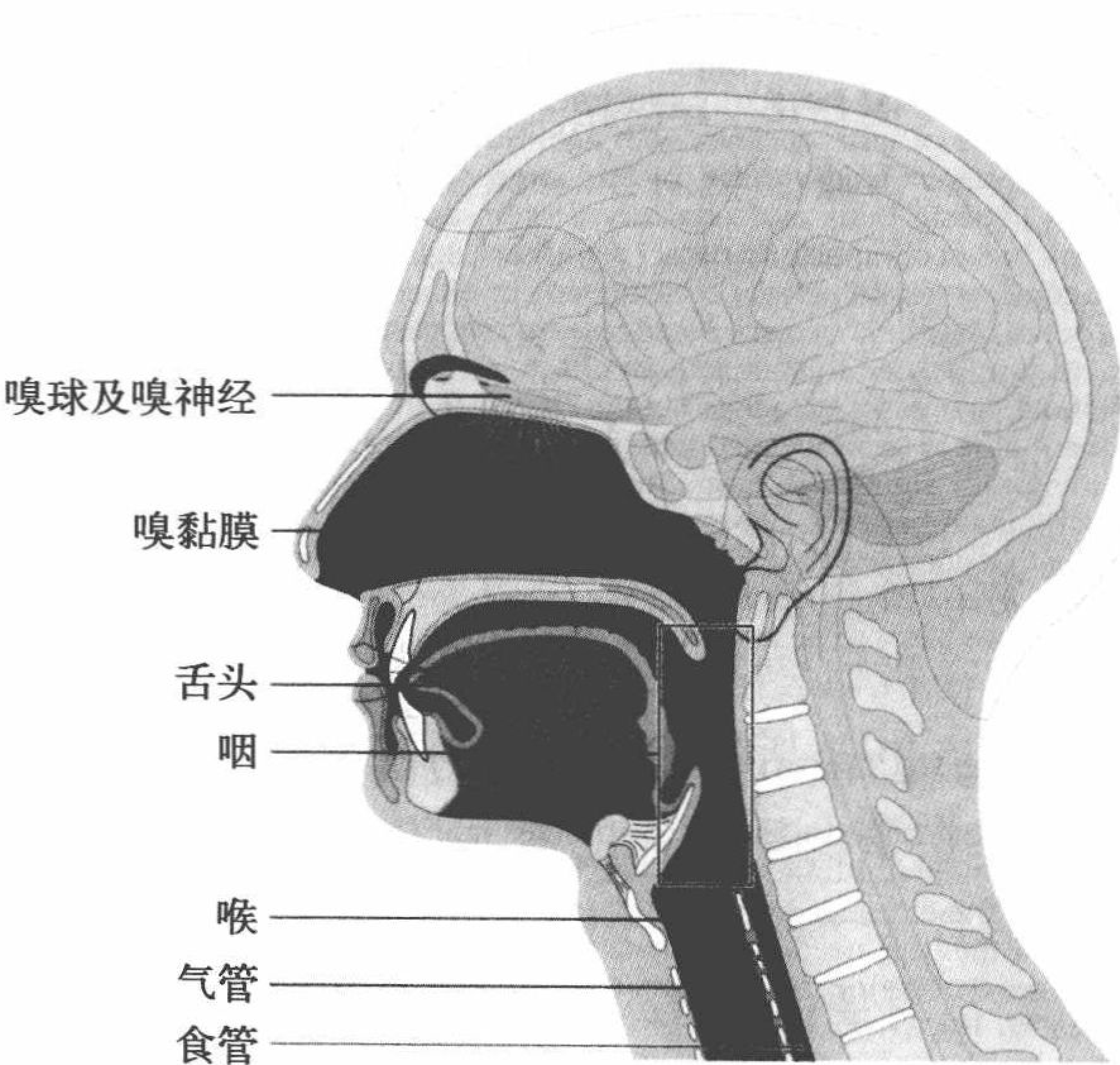


图 8.19　嗅觉系统和咽腔结构的解剖位置。

是在味蕾和嗅球神经活动的数量方面，还是在嗅觉神经元的更新方面，科学研究均未观察到明显的、与年龄有关的改变。一些研究显示，刺激嗅觉受体需要的分子数（被称为"阈值"）随着年龄的增长而增加。但是阈值的变化似乎较小——这也许与某些机能的失调有关，未必有生理意义。一些人分辨气味的能力下降，提示连接嗅觉受体与大脑嗅觉中枢的神经环路可能受到破坏。这种现象一般不会在大众人群中出现，且相比于年龄变化本身，其更可能与疾病过程有关。

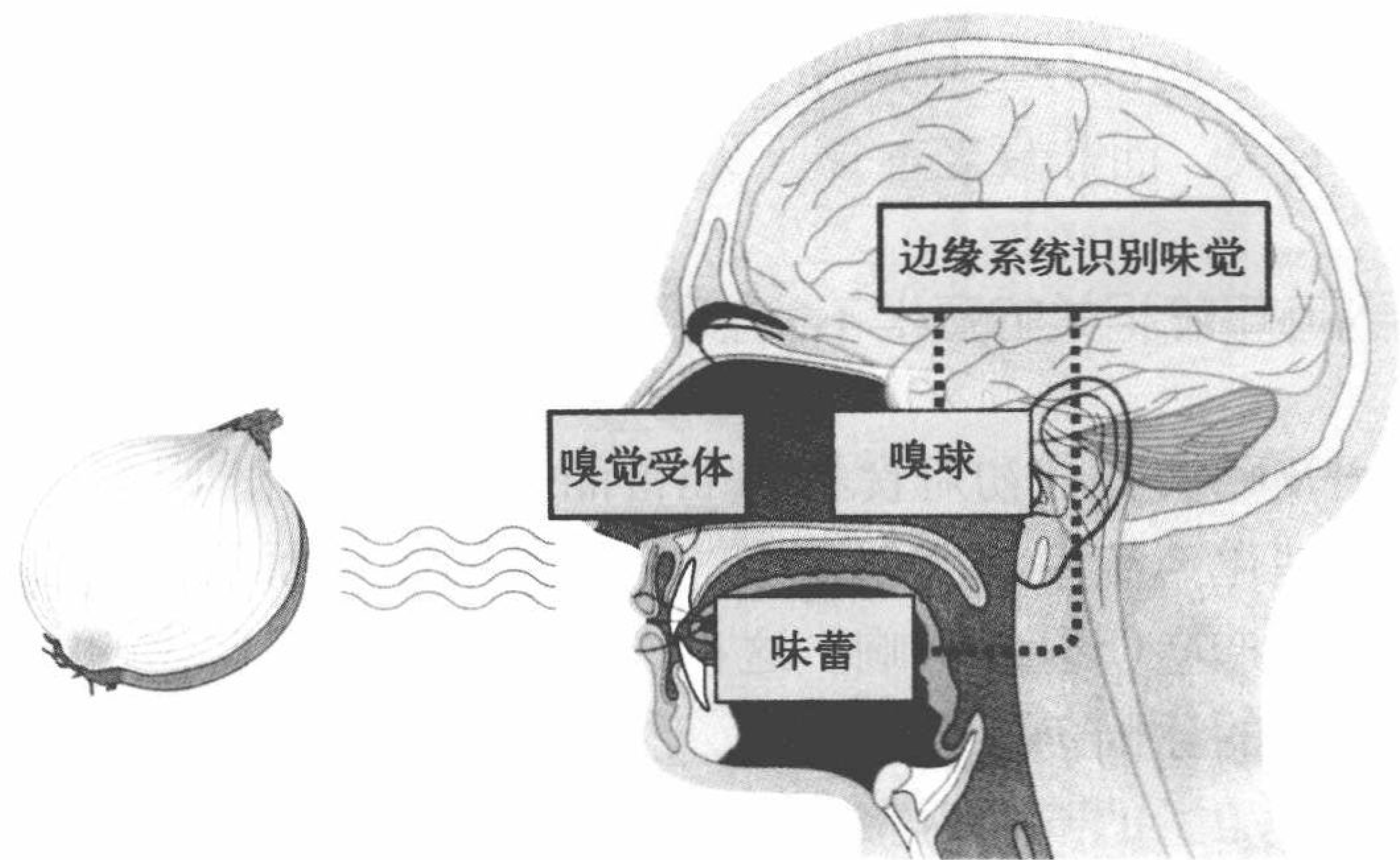


图 8.20　味道与气味的关系。人类的味觉依赖于嗅觉（气味）和味蕾系统共同的作用，其中嗅觉对于整个味觉的贡献占 80%。鼻子里面的嗅觉神经细胞上有超过 1000 种的气味分子受体。当有食物的时候，其释放的芳香族化合物就会与特定的受体结合。这一结合产生的信号被传递到嗅球，在嗅球神经冲动被解码。然后该信息被传递到位于大脑边缘系统的嗅觉中枢。同时，味蕾被食物的化学成分所刺激。来自味蕾的信号被转送到大脑，再与来自嗅觉中枢的信号综合，我们就感知到了味道 。

消化系统的变化

人类的消化系统或胃肠道系统，是一条从口腔到肛门绵长的、连续的管道(图 8.21)。消化系统的唯一目的是为了能从维持生命所需的食物中获取能量和营养，并清除不能被吸收的固体物质。所有的多细胞生物体都有一个消化道，其基本结构与人类的差别不大。

线虫的消化道与人类的不同之处在于，人类拥有额外的器官和系统——肝脏、胰腺、免疫系统及神经调控，这些都为人体的消化过程提供支持。这些额外的器官让我们能比其他物种吃更多种类的食物。事实上，能吃种类繁多的食物很可能是人类如此成功的原因之一。我们是唯一能在世界上所有地区生

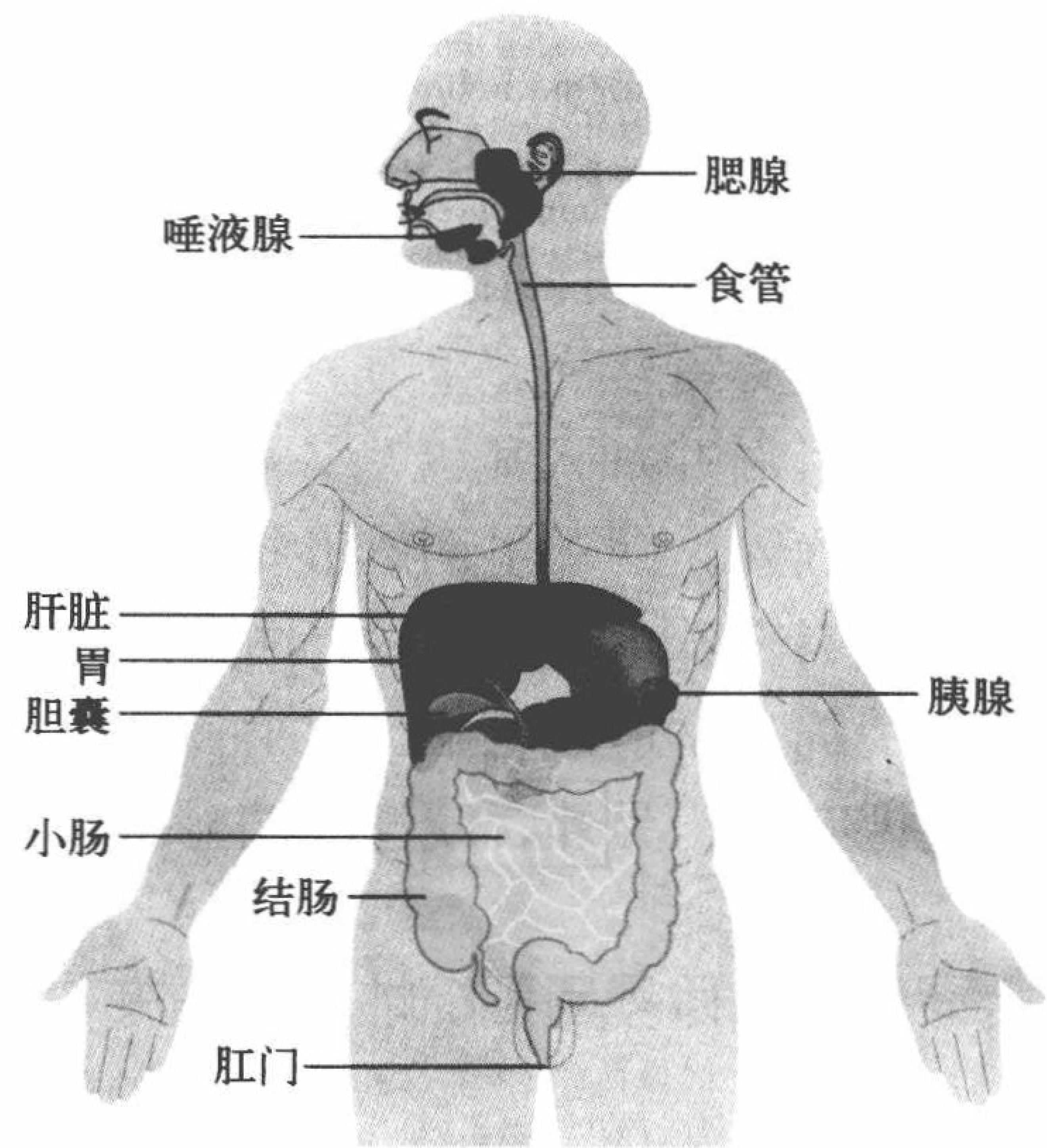


图 8.21　人消化道的主要器官。

存甚至繁盛的物种。北极地区因纽特人的饮食主要依靠鱼和海洋哺乳动物，与在东南亚地区主要以素食为主的人口一样，都能生存甚至兴旺发展。

总体而言，消化系统随年龄增长的功能性退行微乎其微。大多数与年龄有关的变化不是与疾病，如癌症或者糖尿病有关，就是与营养方面的“坏习惯”有关。这不是说衰老不影响消化系统的功能。普通的小病，如说胃炎、腹泻与便秘，在老年人群中比在年轻人群发生得更为频繁。然而，年龄相关的胃肠道功能的下降是否是由于该系统的物理变化或者是常年不好的饮食习惯的积累影响，目前还不清楚。在本节，我们将探讨一些从口腔到小肠部分与年龄相关的变化。大肠、直肠及肛门产生的与年龄有关的变化多与疾病有关，而非衰老本身。

口腔和食道内与年龄相关的变化不会影响消化

消化通过咀嚼及唾液腺最初对食物的准备而从口腔开始。咀嚼将食物破碎成小块以便于吞咽，并为消化系统中的酶创造出一个更大的作用面积。随着年龄的增加，牙齿的脱落对正常消化产生明显的影响。这也许会限制可食用食物的类型，从而导致营养不良。老年人掉牙的原因仍然存有争议。然而尽管诸如年龄相关的骨丢失（颌骨），以及固定牙齿的韧带力量的降低这些变化确实会发生，生活中注意适当的口腔卫生能够降低这些问题的影响。现代牙科医学解决了大多数与不良齿列有关的老年问题。在发达国家，老年性牙缺失对大多数人的消化过程不会产生影响。在导致老年人不良齿列方面，缺少牙科护理服务和牙齿健康教育可能是比生物性衰老更为重要的原因。

唾液腺为食物在胃肠的消化起到多种准备作用。唾液腺的产物——唾液，由水、电解质、黏液抗菌化合物和多种酶组成。唾液润滑了食物，使之易于通过食道。唾液中的水分增加了干性食物的溶解性，这样芳香族化合物就能够释放出来（对于我们的味觉很重要）。最后，唾液中含有两种非常重要的酶，即溶菌酶和 α - 淀粉酶。溶菌酶能够杀死多种类型的细菌，因此能阻止细菌在口腔中的积累。α - 淀粉酶启动淀粉的消化，将葡萄糖长链转化为麦芽糖（双葡萄糖分子）。虽然随着年龄增长，唾液量也许会有些许减少，但唾液中的溶菌酶和 α - 淀粉酶的浓度不会改变，并且唾液量的下降不会影响消化。

但是，一些神经系统疾病，如中风、帕金森病和阿尔茨海默病会显著改变唾液量，使消化能力受到影响。

经过咀嚼并加入唾液后，舌头通过抬起和推送等动作，把食物推入咽部。咽部连接口腔和食管。咽部里面的喉把气管和食管分开。进入咽部的食物促使食管蠕动收缩，即平滑肌有节律的收缩，从而把食物推入胃里。对于舌头和食管这两个部位来说，与年龄相关的失常造成吞咽困难并不常见（与各个年龄组一样）。正常吞咽的障碍最常与心理失调有关。另外，就像唾液分泌功能失调一样，这也和神经系统疾病有关。

胃功能退行多与萎缩性胃炎有关

人的胃部在消化过程中有 4 个基本功能：①作为一个储存空间，让我们在吃较多

食物后可以将食物缓慢释放到小肠；②在食物进入小肠之前将其液质化；③通过分泌酶和其他分子继续消化过程；④分泌外分泌激素，让消化道内的其他器官做好迎接食物的准备。

介于食管和小肠之间的胃可以分为 4 个部分，每个部分有不同的功能。①食管内容物排空到贲门；②胃底是胃弯曲的部分，为食物添加消化液；③胃体或中央区域，在这里食物与消化液混合；④幽门，促进胃内容物混合并进入小肠（图 8.22）。胃壁细胞分泌盐酸（HCl）和消化过程中所需的酶（图 8.23）。黏膜层具有分泌 HCl 和其他消化酶的腺体的功能；黏膜下层是由结缔组织组成的基质，以供血管分布；肌层的肌肉收缩从而混合食物；浆层内结缔组织在胃和消化道内的其他器官之间形成屏障。胃壁的细胞分布在腺体内形成胃小凹，在这里食物与 HCl 和消化酶混合。胃每一个部分腺体的分布都有所不同，不同的腺体内分布的细胞也有所不同（表 8.2）。

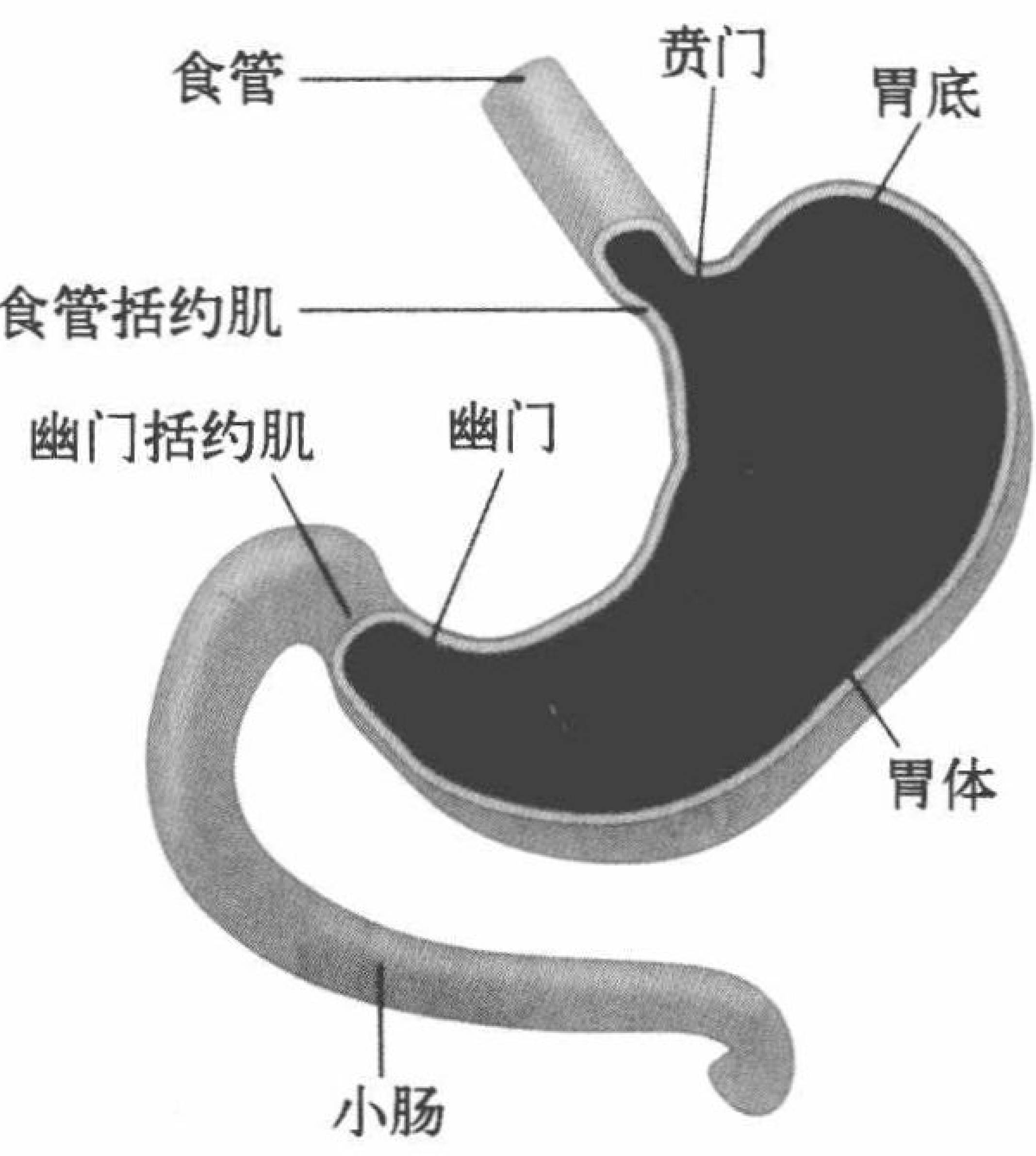


图 8.22　胃解剖图。

表 8.2　胃细胞分泌物及其功能

分泌物	分泌细胞类型	分泌物的主要功能
碱性黏液	黏膜细胞	保护胃壁免受盐酸的有害影响；促进食物液化
盐酸	壁细胞	分解大食物颗粒以促进液化过程；对于大蛋白质的去折叠很重要
凝乳酶	主细胞	用于凝结乳状物的酶，为提取乳状物里的蛋白质所必需
胃蛋白酶	主细胞	断开蛋白质氨基酸之间的化学键
内源因子	壁细胞	用来对胃内蛋白反应的分泌因子；用于吸收维生素 B_{12}（见本书后面对于萎缩性胃炎的讨论）
胃泌素	G 细胞	内分泌激素。当胃内蛋白质增加时促进盐酸的分泌
胆囊收缩素	黏膜细胞	刺激胆汁和胰腺消化酶分泌进入小肠的激素；在胃充满以后向脑部发送信号

食物进入胃部后，胃壁细胞分泌 HCl。盐酸促使较大的食物颗粒分解为小颗粒。在进入小肠前，这些小的食物颗粒被溶解变成浆状物，称为**食糜**（chyme）。另外，胃的酸性本质引起大蛋白去折叠（**变性**）。这使得由胃部分泌的胃蛋白酶能够更加高效地打断氨基酸之间的化学键（只有长度为 2 个或 3 个氨基酸的多肽，或者氨基酸才能被小肠细胞吸收）。另外，盐酸也能刺激正常消化所需要的其他酶和激素的分泌。

评估胃与年龄有关的功能退行是很困难的，这很大程度上是由于**萎缩性胃炎**（atrophic gastritis）的存在。萎缩性胃炎造成胃黏膜出现炎症，导致壁细胞和主细胞数量减少。这些细胞被纤维组织替代。结果，胃部分泌的重要物质，如盐酸、胃蛋白酶和内源因子等会受到影响。萎缩性胃炎会导致严重的消化问题和营养不良。例如，壁

细胞分泌内源因子的减少会导致维生素 B_{12} 的缺乏和巨幼细胞性贫血的出现（产生发育不完全的红细胞）。萎缩性胃炎的病因有很多，其中有近 90% 的病例是由顽固性的幽门螺旋杆菌（*H. pylori*）感染引起的。在使用适当的抗生素治疗后，萎缩性胃炎是可以治愈的，与此相关的症状也会减轻。但是，为什么老龄人口有更高的幽门螺旋杆菌感染率这个问题仍然是一个未解之谜，有待于进一步的研究。

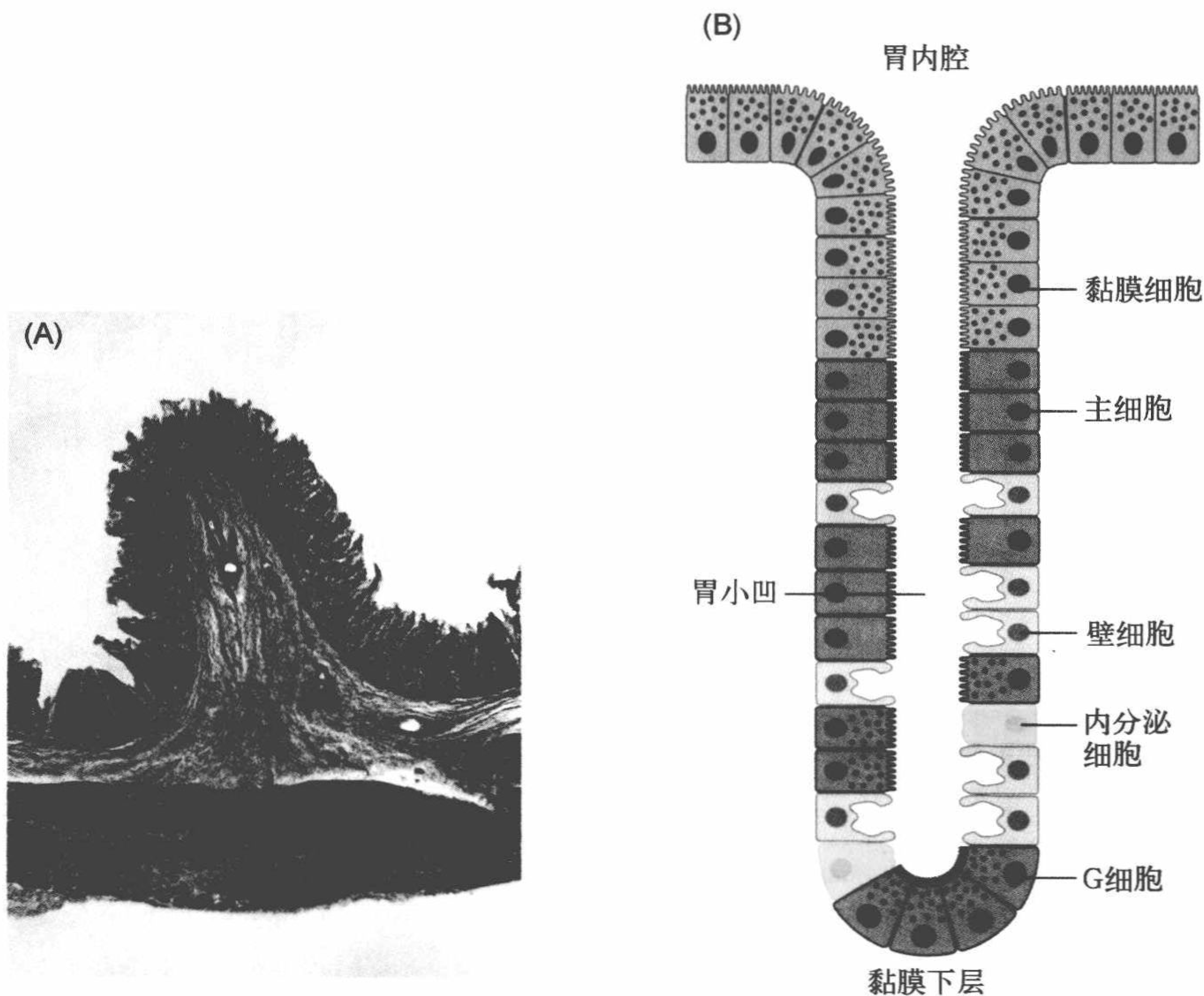


图 8.23 胃壁各层。（A）胃底部分的横截面显微照片显示胃壁有 4 层。（B）黏膜层腺体内的细胞排列形成胃小凹。胃不同部分的腺体可能包含不同比例的 4 种胃细胞（表 8.2），但解剖上的排列是一样的。黏膜细胞分泌具有保护作用的碱性黏液，位于最顶部，下面依次是主细胞和壁细胞，G 细胞在小凹最底部。（A. 感谢 J. Harshaw / Shutterstock 供图）

小肠变化会影响消化和营养吸收

消化食物和吸收营养主要在小肠内进行，这些可被视为大规模行动（mass-action）过程。食糜——水、食物和消化液的混合物——借助于蠕动收缩流过小肠内腔。蠕动还可以促进食糜的混合，从而增加消化酶与营养分子的接触。食糜从胃进入小肠后刺激了激素的释放，从而使胰腺分泌消化酶，胆囊也释放出**胆盐**（bile salt）（图 8.24）。胆盐有助于乳化油脂，因而增加其溶解度。当胆盐从肝脏经胆囊分泌出来流入小肠，脂肪消化过程就开始了。胆盐形成的大表面区域增加了胰腺分泌**脂肪酶**（lipase）的效率，后者能够将大脂肪分子分解成游离脂肪酸。胰腺分泌的消化酶能够断开碳水化合物中的糖、蛋白质中的氨基酸，以及油脂中脂肪酸之间的化学键。

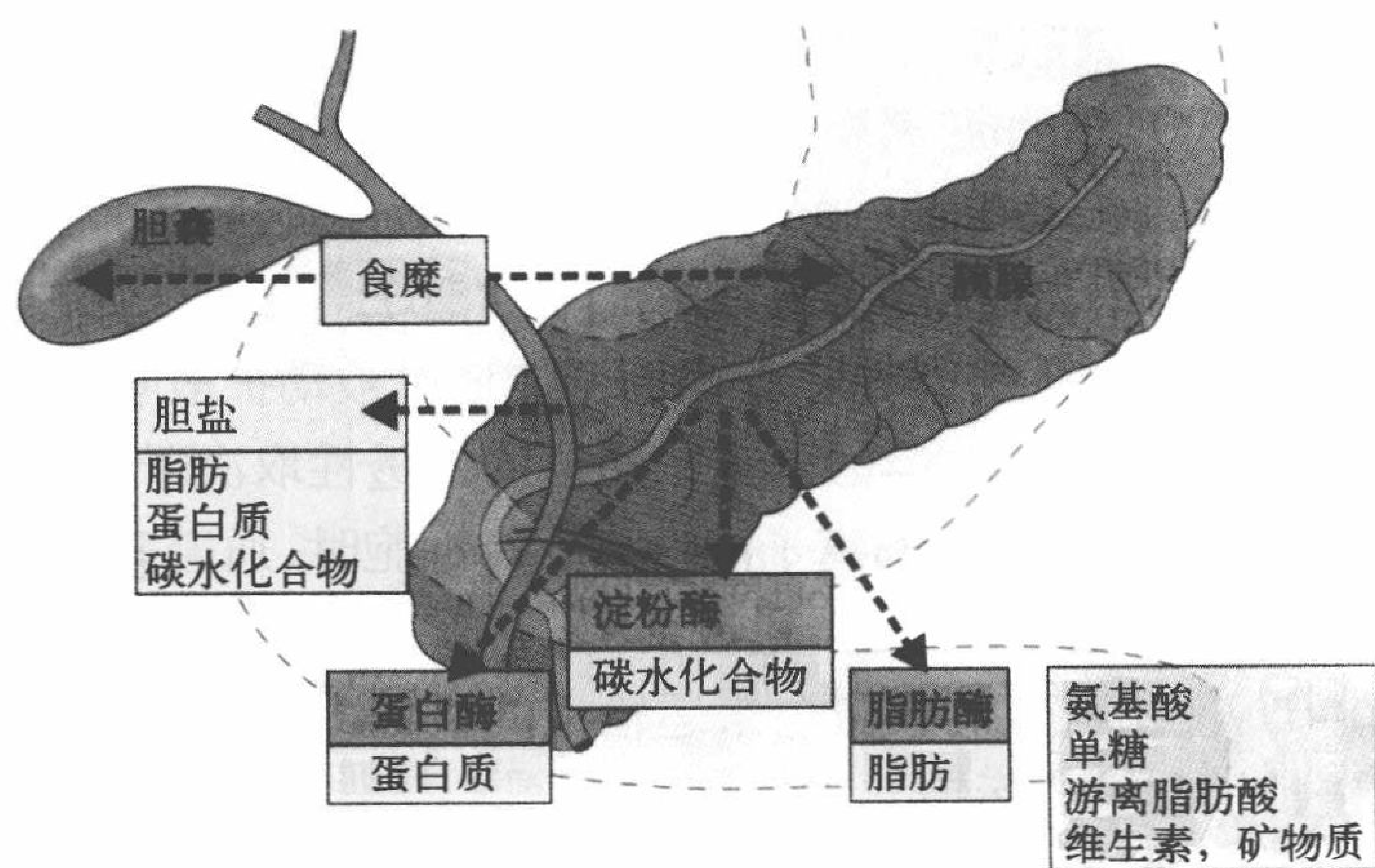


图 8.24 小肠内消化过程。食糜通过胃进入小肠后刺激位于胃和小肠连接处的细胞（蓝色箭头）释放激素。这些激素引起胆囊（绿色箭头）释放胆盐，胰腺（红色箭头）释放消化酶。胆盐增加脂肪的溶解度；消化酶将脂肪、蛋白质和碳水化合物等大分子分别消化为能够分解的最小组分——游离脂肪酸、氨基酸和单糖。维生素和矿物质通常结合在这些大分子上面，但在消化过程中被释放出来。

肠内壁有**绒毛**（villi）结构，可以增加肠表面积，同时增强其吸收能力（图 8.25）。上皮细胞在膜上也有突出物，称为微绒毛，形成**纹状缘**（brush border），这又进一步增加了肠表面积。

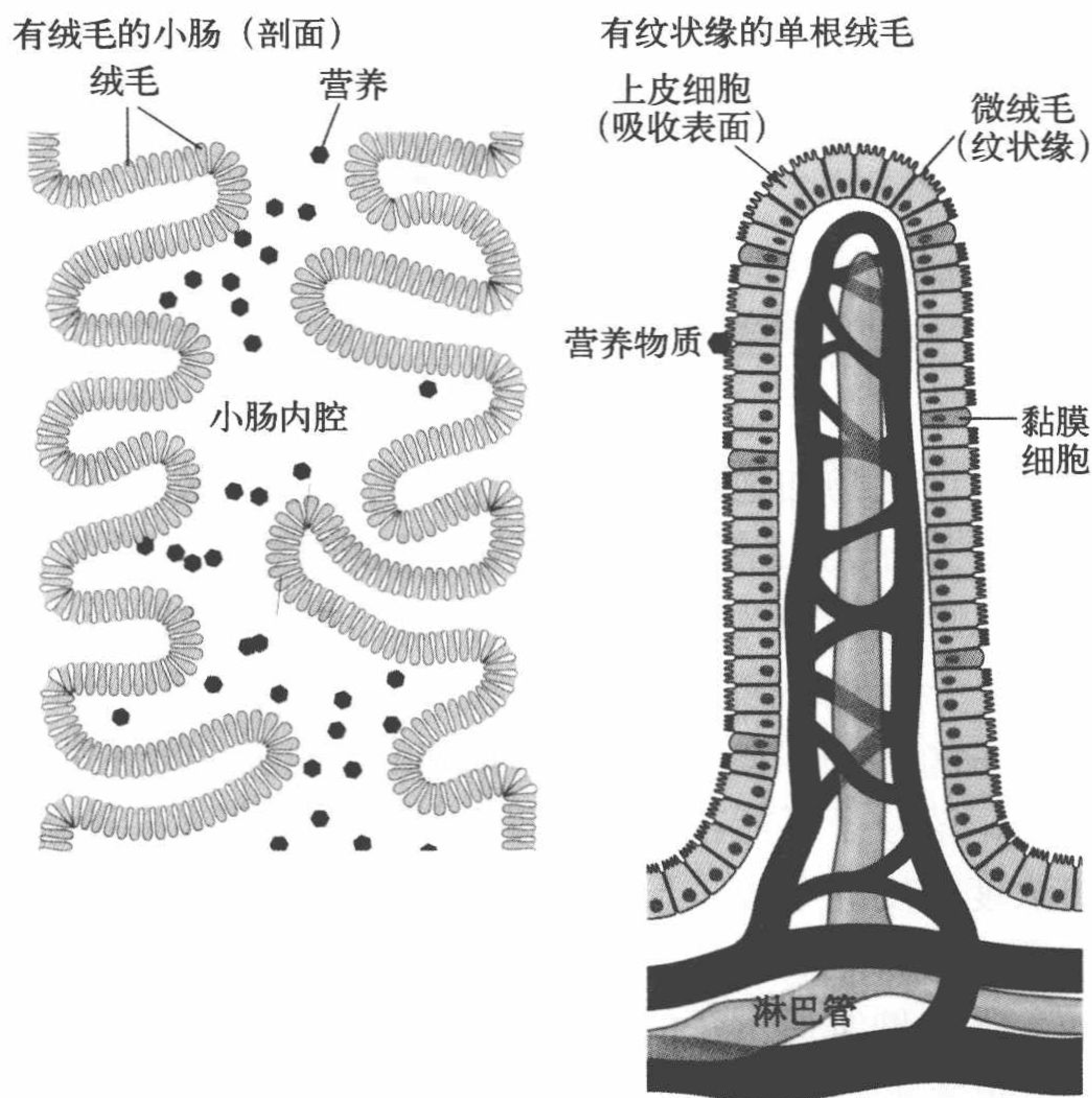


图 8.25 小肠的宏观和显微解剖。小肠的内表面存在覆盖绒毛伸向内腔的突出物（左图）。绒毛增加了小肠的表面积，因而增强了其吸收能力。每根绒毛的表面都覆盖着上皮细胞。上皮细胞有突出物，即微绒毛形成纹状缘用以增加表面积。被吸收的营养物质通过上皮细胞进入绒毛内的毛细血管，并最终进入体循环。

人类的消化过程逐步将食物分解成最小的基本营养组成——脂肪酸、单糖和**二糖**（disaccharide）、氨基酸、维生素和矿物质，以便于吸收。小肠有三种吸收方式：被动扩散、

蛋白质通道和介导转运。第4章中提到细胞膜（质膜）主要是由无极性的（没有净电荷的）脂肪构成。小肠食糜中的一些无极性小分子，如游离脂肪酸、一些维生素和少量氨基酸，在质膜中都是高度可溶的。这些分子通过**被动扩散**（passive diffusion）被吸收。也就是说，这些分子通过质膜扩散到小肠细胞内无需膜蛋白的帮助（图8.26）。

离子虽然很小但高度极性（有净的正电荷或负电荷），因而不能通过被动扩散吸收。相反，它们主要通过细胞膜上的通道被吸收（图8.26）。离子通道的通透性取决于小肠内食糜和肠细胞细胞质之间的浓度梯度。当食糜中的离子浓度高于肠细胞时，通道开放，离子透过细胞膜；当细胞内的离子浓度超过食糜中时，通道关闭。

介导转运（mediated transport）使用特定的膜蛋白来运输大的极性或非极性分子通过细胞膜，分为两种方式：促进扩散和主动运输。

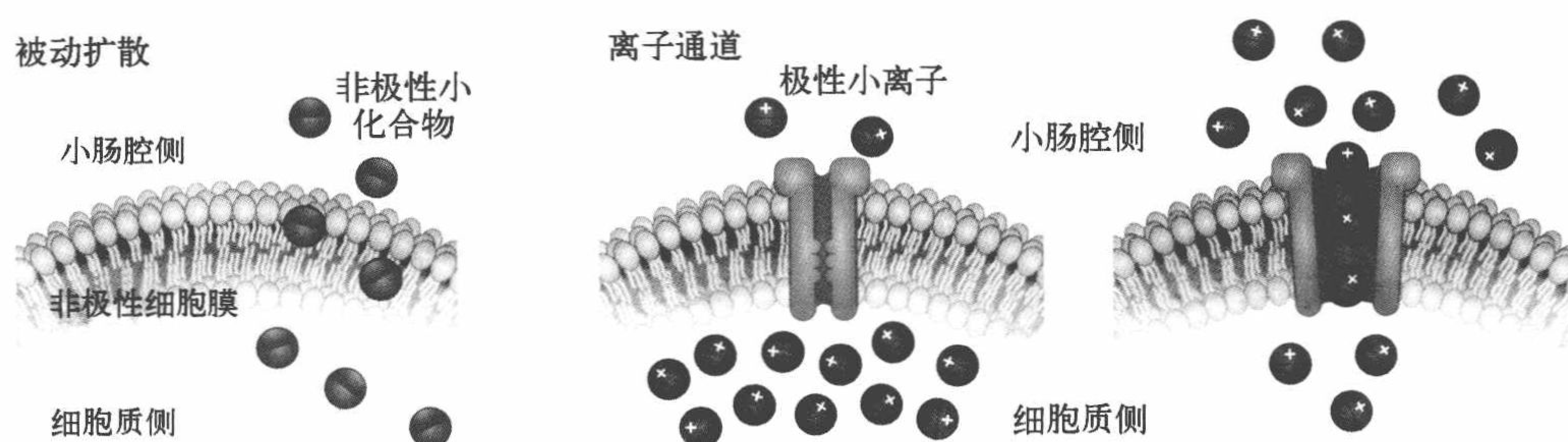


图8.26 被动扩散和离子通道。小的非极性分子能无阻碍地通过肠上皮细胞膜，因为细胞膜是非极性的。小的极性离子通过离子通道被肠细胞吸收。通道仅在食糜（在肠腔内）中的离子浓度高于细胞质浓度时开放。

当食糜中的分子浓度比肠细胞高时，就能够进行**促进扩散**（facilitated diffusion）。这是一个简单的过程：分子与细胞膜中相应的转运蛋白结合促使其被运输至细胞内。在图8.27A中，我们以单糖果糖为例介绍促进扩散。**主动运输**（active transport）也使用膜蛋白来运输大分子透过细胞膜，但这是一个两步骤的过程（图8.27B）。第一步，被转运分子（此时其在食糜中的浓度要低于肠细胞的浓度）结合细胞膜上的转运蛋白。由于细胞内的高浓度，该分子不能在没有帮助的情况下克服逆向浓度梯度。这种帮助通常以一种带正向浓度梯度的小离子形式出现，该离子在食糜中的浓度高于细胞中浓度。通过采用与离子协同转运的方法，大分子能够逆浓度梯度进入细胞。但是，细胞内离子浓度的增加最终会抑制该离子的进一步转运，同时大分子的转运也会受阻。主动运输的第二步是用能量逆浓度梯度将离子从细胞中转移到小肠腔内。

衰老对于小肠结构和功能的影响存在一定的争议，因为我们不完全了解疾病和不良饮食习惯对于小肠正常功能的影响情况。许多早期关于衰老对肠功能影响的研究，纳入了很多患有疾病的个体，组织样本也多是在手术过程中收集的。在这种情况下，这些早期的研究提示衰老对小肠有着不良的影响，包括营养吸收不良。但是，在安全和无痛组织活检方法被引入后，组织样品可以从健康个体的小肠中收集。这些研究表明，随着年龄的增加，小肠绒毛的数量和高度（表面积指标）没有明显的变化。此外，维持小肠吸收功能的重要特征——上皮细胞的复制能力，并不随年龄的增长而改变。

正常的消化和吸收依赖于小肠通过蠕动移动食糜的能力。肌肉节律性运动能力的衰退会导致食糜流速降低和便秘的出现，而后者常与年龄有关。肠道平滑肌的收缩力似乎随着年龄的增加而降低，导致食糜在小肠内的停留时间有少量增加。然而，这种增加不会导致便秘或者吸收不良综合征。年龄相关的便秘更多应归咎于不良的饮食习惯而不是小肠的生理变化。

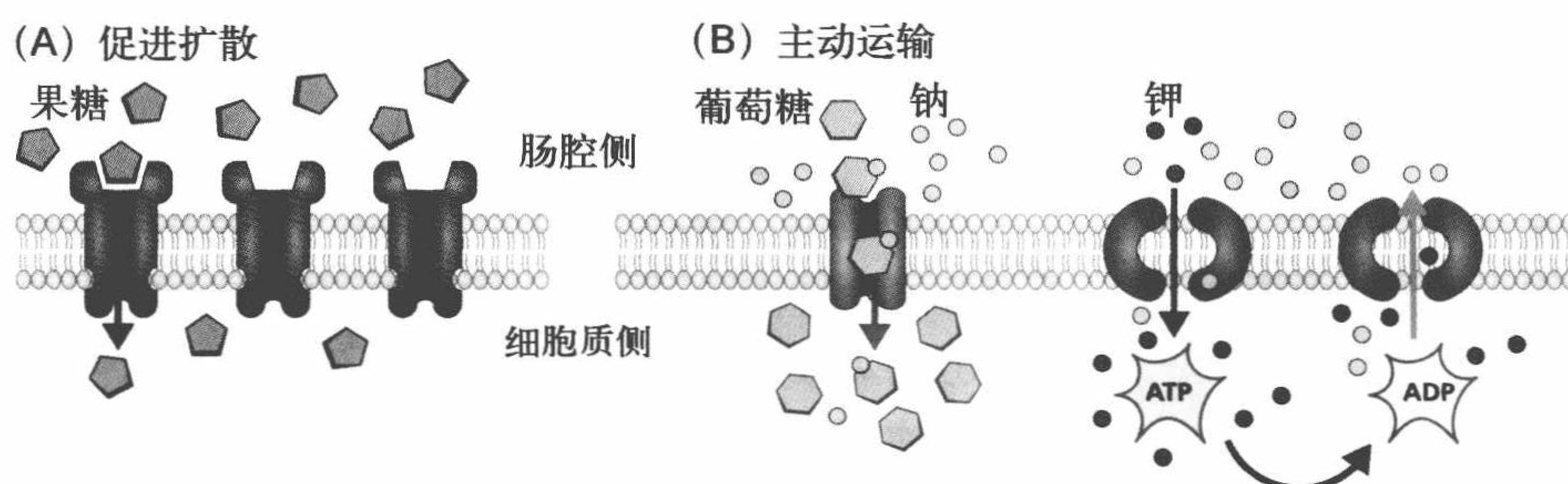


图 8.27　促进扩散和主动运输。(A) 促进扩散：极性分子或非极性分子，如果糖，与特异性的转运分子结合并被运输到细胞内。促进扩散在外部分子浓度（食糜中）高于小肠上皮细胞内时起主导作用。(B) 主动运输是利用共转运分子的两步骤过程。例如，葡萄糖与钠离子一起结合到其转运蛋白上面。有利的钠浓度梯度（细胞内低）帮助葡萄糖逆浓度梯度进入细胞。然后细胞利用 ATP 提供的能量将钠离子从胞内泵出，并将钾离子与钠离子交换。这种称为钠 / 钾 ATP 泵的离子泵，在维持多种类型细胞的细胞膜电位时起作用 。

关于衰老对于营养吸收的影响目前还有争议。传统观点认为，正常生长和代谢需要的少量必需维生素及矿物质等微量营养素的吸收会随着年龄的增长而减少。近年来，随着人们发现转运微量营养素的特异性蛋白不会随年龄的增加而变少后，这种观点受到了挑战。当然，女性对钙的吸收会随着年龄增长而减少，这可能与钙吸收所需要的维生素 D 活力的降低有关。目前还不清楚维生素 D 活力降低的原因，但是很可能与正常绝经后骨矿物质的丢失有关（见第 9 章）。另外，男性钙吸收似乎不会随年龄增加而减少，显示钙吸收不良可能反映了女性后生育期正常的激素变化。也就是说，年龄相关性钙吸收下降可能与性别密切相关，而不是衰老的作用。

泌尿系统的变化

泌尿系统由 2 个肾脏、2 根输尿管、膀胱和尿道组成（图 8.28）。除了肾脏，泌尿系统中的其他器官都没有与年龄有关的、阻碍排尿的显著改变。年龄相关性尿失禁（不能控制排尿）主要由下面几个因素引起：异常的肌肉无力；出现影响膀胱功能的神经控制的疾病；肾脏产生过量的尿液。因此，在这里我们将把注意力集中在肾脏出现的年龄相关性改变上面。我们从阐述肾脏的正常功能开始。

肾脏将代谢废物从血液中清除

人体的所有细胞都要排泄代谢废物到血液中。这些废物必须清除，否则血液 pH 的

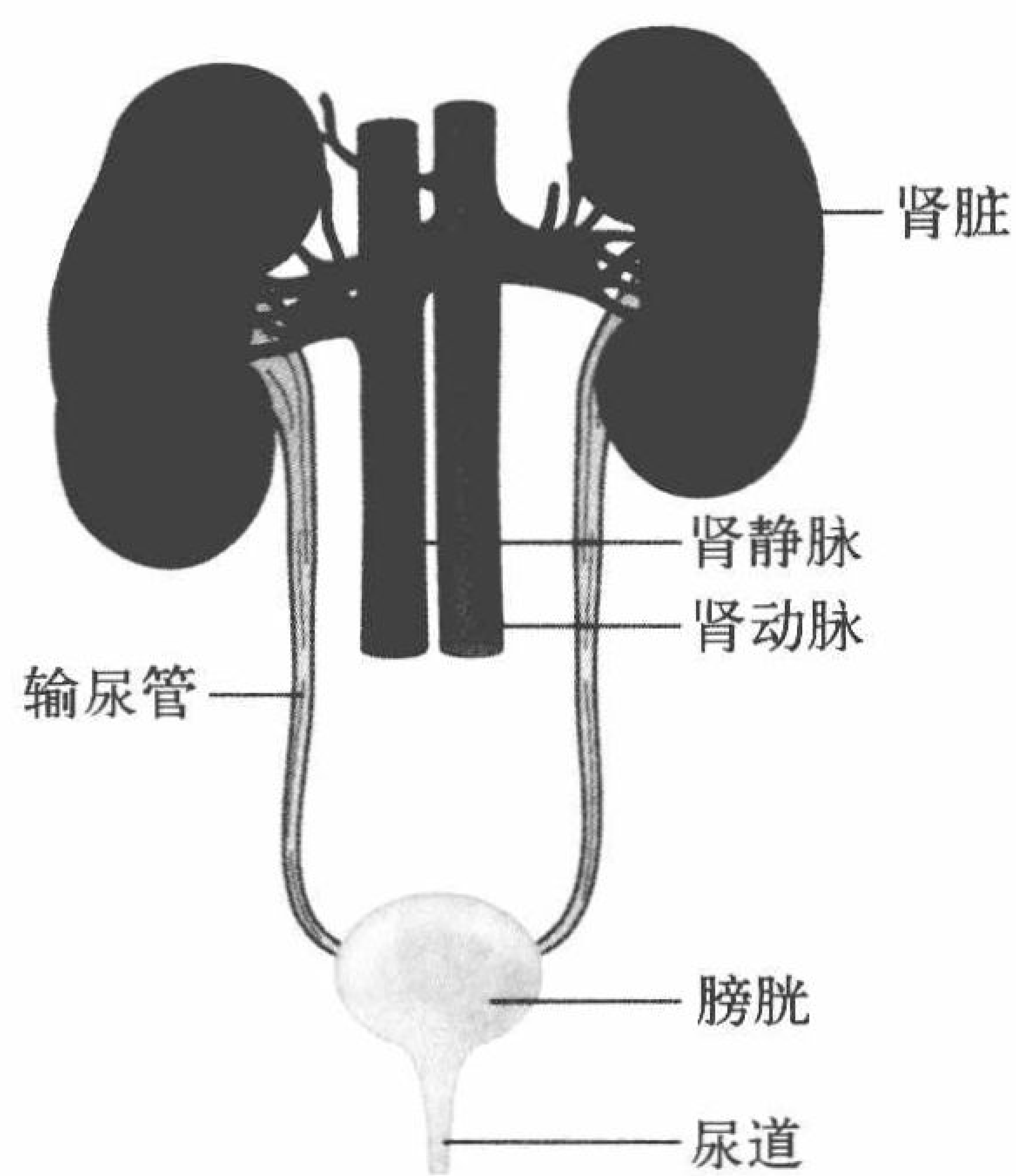


图 8.28　人体泌尿系统解剖图。

微妙平衡（正常代谢功能所需的pH范围是7.2～7.4）就会被影响。而且，一些代谢废物积累以后会对身体产生毒性。维持正常的细胞功能需要血液中的一些矿物质的浓度保持稳定，这些矿物质统称为**电解质**（electrocytes），包括钠、钾、钙、镁和磷等。因此，肾脏肩负着从血液中排出代谢废物，以及维持血液电解质和酸碱度平衡的作用。

血液通过肾动脉进入肾脏，随后流经肾脏中称为**肾单位**（nephron）的结构（图 8.29）。肾单位对血液的过滤分为三个过程，分别在不同的位置完成：①**肾小球过滤**（glomerular filtration），就是血液中的液体和低分子质量分子被肾小球（glomerulus）毛细血管过滤后进入肾小囊（Bowman's capsule）；②**肾小管重吸收**（tubular reabsorption），肾小管（renal tubule）中的物质移动到肾小管周围毛细血管（peritubular capillary）中；③**肾小管分泌**（tubular secretion），肾小管周围毛细血管中的物质移入肾小管。

肾小球过滤的动力来自肾小球毛细血管和肾小囊之间的压力梯度。肾小球毛细血管中的血压为60 mmHg，肾小囊的压力约为44 mmHg。毛细血管中较高的压力迫使液体和低分子质量分子流出毛细血管进入肾小囊。肾小囊内的液体称为**肾小球滤液**（glomerular filtrate），其中的分子与血浆有相同的浓度。

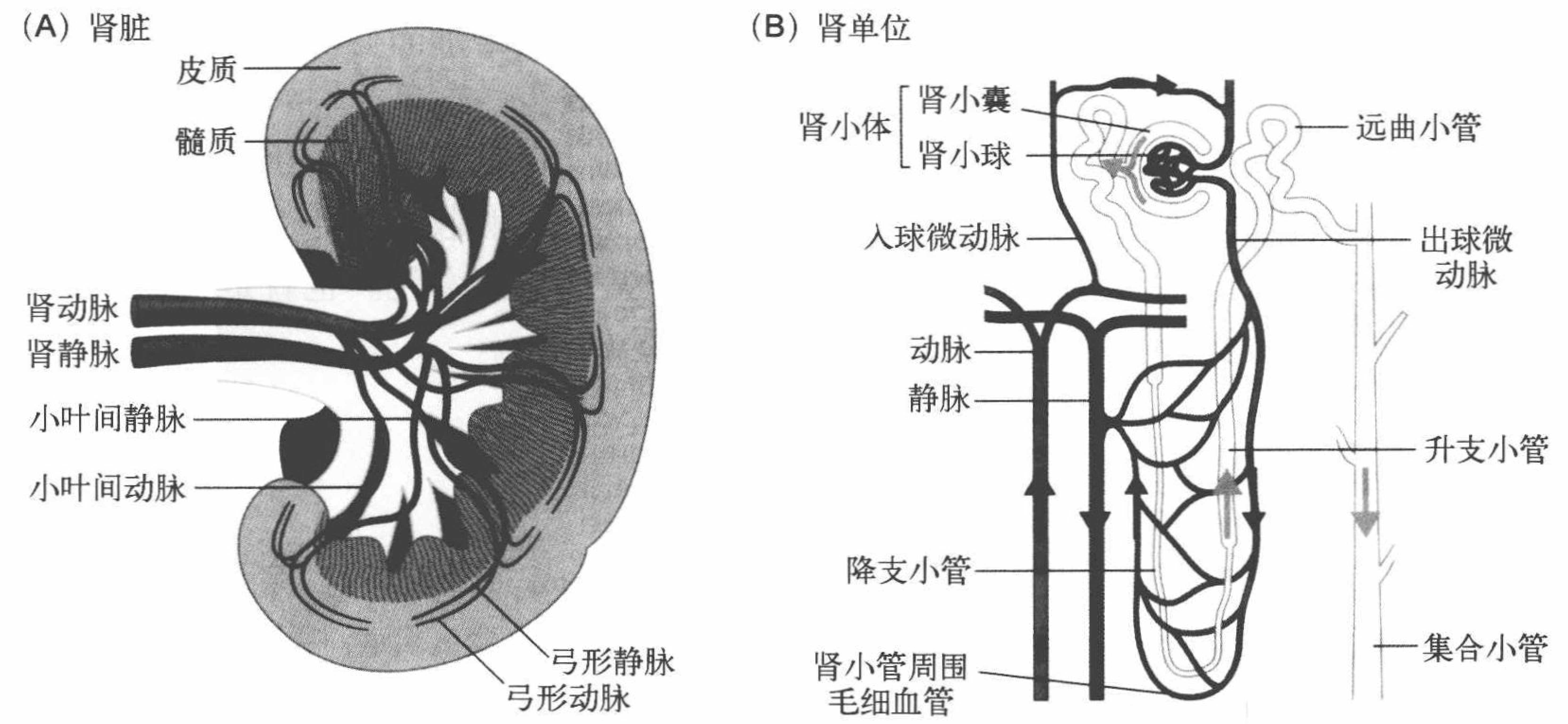


图 8.29　肾脏和肾单位的解剖图。（A）肾脏的大体结构。（B）单个肾单位，图示为过滤系统。黑色箭头指示血液流经微动脉、肾小球和肾小球周围毛细血管的方向。黄色箭头指示滤过液从肾小囊流入集合小管的方向。

肾小管重吸收和分泌可通过被动扩散及介导转运完成。肾单位采用哪种运输方式取决于肾小管和肾小管周围毛细血管物质的浓度。例如，肾小球滤液中尿素（蛋白质

代谢产生的一种含氮化合物）的浓度与肾小球周围毛细血管中的浓度相同。当肾小球滤液通过肾小管时，水会被重吸收，引起滤过液中尿素的浓度高于肾小管周围毛细血管。由于存在这种浓度梯度，尿素通过被动扩散从肾小球滤液中进入肾小管周围毛细血管。这样尿素中的氮重新进入循环系统并被用来合成氨基酸。

当肾小管或者肾小管周围毛细血管中的物质需要逆浓度梯度，也就是从低浓度到高浓度转运时，需要采用介导转运。钠通过膜通道**钠 / 钾 ATP 泵**（sodium/potassium ATP pump）进行重吸收就是介导转运的一个例子。维持正常的细胞功能需要保持细胞内钠离子浓度低于细胞外浓度。相反地，细胞内钾离子浓度要保持高于细胞外浓度。这样，肾小管腔内的钠才会通过被动扩散进入肾小管上皮细胞。但是，肾小管重吸收时，钠离子通过肾小管上皮细胞进入肾小管周围毛细血管是逆浓度梯度的。钠 / 钾 ATP 泵利用 ATP 提供的能量，通过钠与钾的交换使钠离子逆浓度梯度移动。

肾脏与血压调控

肾脏的另一个重要功能是通过调节血液中水的含量来维持人体的血压。将血液中的水通过肾小管分泌排到尿液中时，能够降低血压。肾小管重吸收通过把肾小球滤过液中的水转入肾小球周围毛细血管中来维持血压。

肾单位中水的流动与钠离子的重吸收相结合并受多种激素的调节。前面提到钠离子通过被动扩散从肾小管腔回到肾小管上皮细胞。钠离子的排出降低了肾小球滤过液的渗透压（也就是说增加了水的浓度），导致水也通过被动扩散进入肾小管上皮细胞（水跟随钠离子）。如果肾小管周围毛细血管内血液的渗透压比肾小球滤过液低，水就会从肾小管毛细血管流入肾小管。水和钠离子重吸收的偶联解释了尿液颜色的不同。如果没有喝足够的水，肾脏重吸收水，尿液就会因为溶质浓度高而呈黄色。如果饮水量超过了人体的需要，肾脏会产生清澈的尿液，因为肾小管分泌的水进入尿液导致溶质的浓度降低。

肾脏重吸收的水量也受到肾小管通透性的影响。肾小管的通透性受到垂体分泌的**加压素**（vasopressin），又称为**抗利尿激素**（antidiuretic hormone，ADH）的生理调节。当下丘脑（大脑的一个部位）感应到血容量减少时，它会发送信号到垂体促使其分泌加压素到血液中。加压素使肾小管上皮细胞中的水通道（水蛋白通道）打开，从而增加水的重吸收。与之相反，血容量的增加会抑制加压素的分泌，并使水储存在肾小管中，造成尿液中水浓度较高。

肾血流量和功能随着衰老而减少或退行

肾脏血流量，包括总血量和占心脏输出量（血液通过心脏的速率）的比例，会随机体的衰老而减少。肾血流量的减少是由于肾血管总数量的减少和血管的收缩造成的。这种血管丢失的现象在全肾都有发生，但是肾小球似乎受影响最大。从 30 岁开始，肾小球血管数量每 10 年约减少 10%。另外，剩下的血管是不规则的和缠绕的，这进一步

限制了肾小球的血液流动。

许多观察到的衰老肾脏的动脉变化与那些在其他器官上看到的现象，包括动脉硬化和动脉内膜增生相似（在第 9 章有详细介绍）。在年龄相关的循环系统变化方面，肾脏要比其他器官的**血管内膜纤维增生**（fibrointimal hyperplasia），即动脉壁内膜层的异常生长更为常见。这种现象是由于血浆蛋白在血管壁累积引起的，被称为**蓄积**（insudation），会导致血管狭窄和血供减少。

肾小球毛细血管在数量和功能上随年龄减少及下降也会导致肾小球滤液流入到肾小囊的速率下降。这种液体被过滤的速率或每单位时间的体积称为**肾小球滤过率**（glomerular filtration rate, GFP）。对于一个体重在 60 ~ 70 kg 的年轻人来说，肾小球滤过率大约是 180 L/d。以人体平均总血容量为 3 L 来计算，全部的血液每天会被过滤 60 次。肾脏的大体积滤过率使其能够快速移除大量的代谢废物。衰老造成的过滤能力的衰退因人而异，有很大不同，约为正常肾小球滤过率的 0 ~ 20%。然而，任何肾小球滤过率的改变都会影响血液和机体的内稳态。

肾小球滤过率减少的原因是**肾小球硬化**（glomerulosclerosis），亦即肾小球退行性硬化。一些研究认为到 80 岁时，人的肾小球中 30% ~ 40% 会因为这一原因失去功能。但是，肾小球硬化是一个正常的年龄相关性问题还是由高血压引起的，这方面还存在争议。目前，还无法区分年龄相关的肾小球硬化与年轻人由于高血压引起的肾小球硬化。此外，这种现象几乎总是在患有高血压的老年人中出现。因此，还不清楚年龄相关性肾小球硬化是先于还是晚于高血压出现。

免疫系统的变化

进行了开创性生物老年学研究的 Roy Walford（1924—2004）在 40 年前就曾指出，免疫功能的下降可能引起正常的衰老，这个假说被称为**衰老的免疫学理论**（immunological theory of aging），目前还没有被完全证实，但是我们都知道 65 岁以上个体因感染性疾病造成的死亡率要比低年龄组高出 3 ~ 4 倍。此外，65 岁以上人群接种新型流感病毒疫苗后受到保护的比例仅为年轻人群的一半。很明显，老年人免疫系统的功能会降低。

在本节里，我们会讨论免疫系统的生理功能及衰老是如何影响机体对抗潜在有害入侵物的能力的。人类的免疫力是一个复杂的功能，需要几个有一定交叉的系统共同起作用以预防感染。这种复杂性使我们无法在本节中对其进行彻底的讨论。在此，我们仅重点介绍一些随年龄增加而衰退的功能。

天然免疫是抵抗感染的第一道防线

人类有两个相对独立但是同等重要的免疫系统：**天然免疫系统**（innate immunity）和**获得性（适应性）免疫系统** [acquired（adaptive）immunity]。我们从出生即具有完整的天然或自然免疫系统，这使我们免受感染并能够快速对异物作出反应。天

然免疫通过建立诸如皮肤、体腔黏膜层、消化酸和蛋白酶等屏障来防止感染。如果异物通过了这些保护性屏障，天然免疫系统就会启动吞没和吸收异物的**吞噬作用**（phagocytosis）。吞噬作用由特殊的血液和组织内细胞，如**中性粒细胞**（neutrophil）和**巨噬细胞**（macrophage）来完成（表 8.3）。

表 8.3　免疫系统内的细胞

细胞类型	形成位置和过程	功能
中性粒细胞	骨髓	吞噬；释放参与炎症反应的化学物质（扩张血管和降解蛋白质的分子）
巨噬细胞	骨髓；在组织内，由单核细胞（一种白细胞）分化而来	吞噬；为辅助性 T 细胞提供抗原
初始 T 细胞	骨髓中产生；在胸腺中进一步发育	储存在淋巴组织中；等待特异性抗原的第一次暴露
辅助 T 细胞	由初始 T 细胞形成	分泌激活 B 细胞和其他 T 细胞的细胞因子
NK 细胞	由初始 T 细胞形成	与病毒感染细胞和癌细胞结合；注射毒素；杀死细胞
细胞毒 T 细胞	由初始 T 细胞形成	与病毒感染细胞和癌细胞质膜上的抗原结合并杀死它们
B 细胞	骨髓；储存在淋巴组织中	启动抗体介导的免疫反应
浆细胞	由 B 细胞形成，终末分化细胞	分泌抗体

中性粒细胞在血液中循环，遇到有异物的组织就会迁移进去。中性粒细胞和巨噬细胞都有吞噬功能，但是组织内巨噬细胞比中性粒细胞大很多，因此能够吞噬大的异物。巨噬细胞消化异物后形成的小的碎片通过**树突状细胞**（dendritic cell）提呈到淋巴组织，从而激活获得性免疫系统。

当组织出现损伤时，该区域会释放组胺和前列腺素等化合物。这些化合物引起血流加速和毛细血管通透性的增加，以及中性粒细胞向该区域的迁移。总的来说，这些反应都是炎症表现，同时可以激活天然免疫系统的吞噬过程（图 8.30）。如果细菌或其他异物进入伤口，组织内的巨噬细胞会在几分钟内包围入侵者并开始吞噬这些微生物。巨噬细胞能够分泌**细胞因子**（cytokine）和**趋化因子**（chemokine）等蛋白质分子。这些介导**趋化作用**（chemotaxis）的分子可以引导中性粒细胞等白

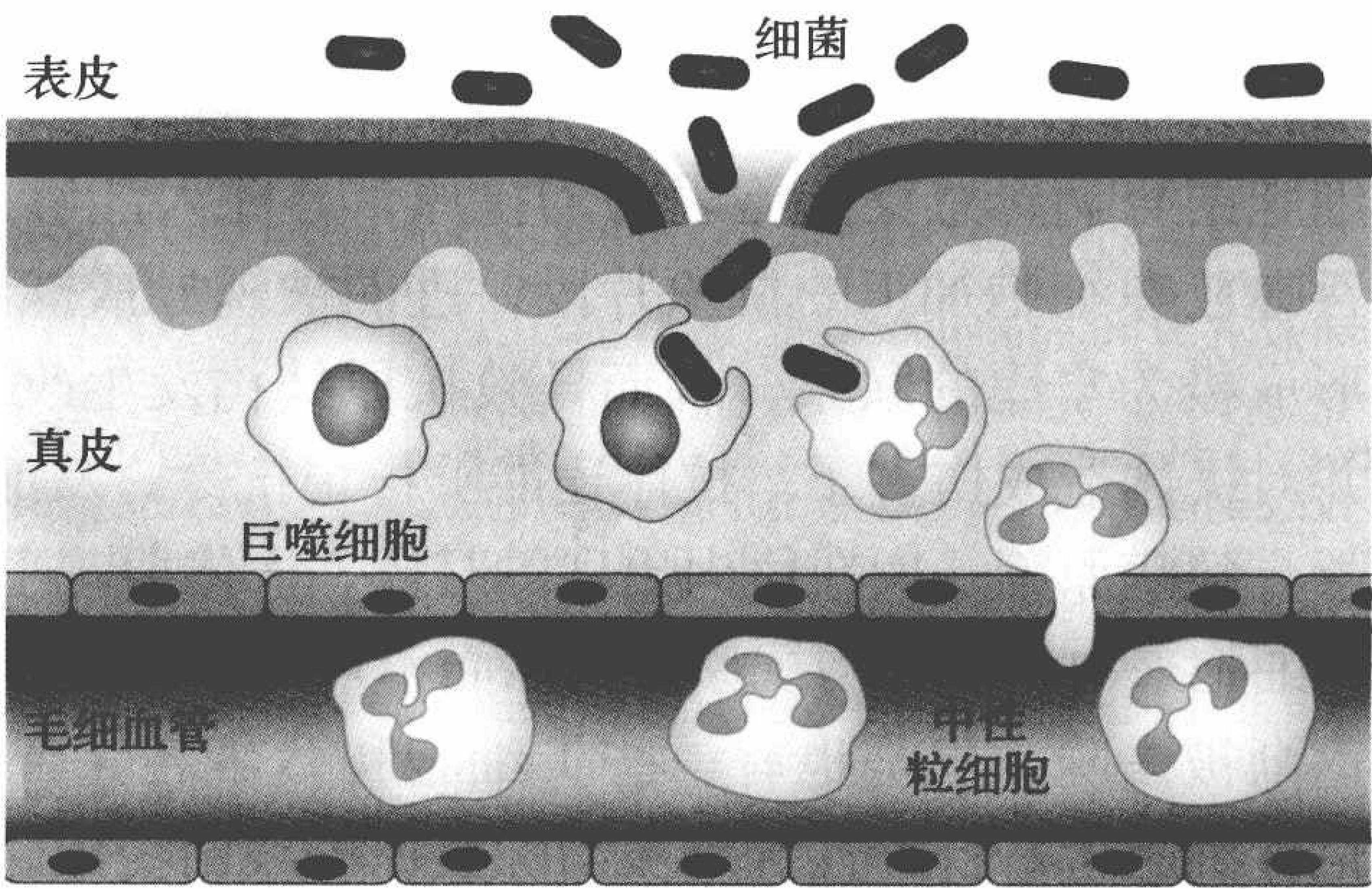


图 8.30　炎症和天然免疫。如果细菌突破了天然免疫系统的保护屏障（这里以表皮的一个伤口为例），被入侵区域的周围就会发炎。组织巨噬细胞是抵抗入侵细菌的第一道防线，并能够在几分钟之内开始吞噬过程。炎症也会增加毛细血管的通透性，从而使中性粒细胞易于进入组织。中性粒细胞通过趋化作用进入组织，并在受伤后 1h 内开始吞噬作用，这种作用可以持续 2 ~ 3 天。

细胞到伤口处。由于巨噬细胞在组织中的数量较少，中性粒细胞承担了大部分发炎区域开始的几个小时的吞噬工作。

获得性免疫依赖于淋巴细胞对抗原进行反应

维持生命的呼吸和进食活动同样也使人类暴露于成千上万的有害细菌、病毒和毒素之中。尽管天然免疫提供了一个有效的屏障来对抗这些有害因素，但是由于周围环境中有太多的有害因素，这些因素最终还是能够较为容易地突破这一系统及其防御。一旦发生这种情况，保护机体免受感染的责任就需要依赖于获得性免疫系统的淋巴细胞——T 细胞和 B 细胞了（表 8.3）。

T 细胞是一种骨髓起源的小型白细胞。在出骨髓后，T 细胞在胸腺内成熟并在淋巴组织内储存。这个阶段的细胞还是初始 T 细胞，没有转变成能够结合并清除入侵外来物的免疫细胞。当带着外来异物片段的树突状细胞进入淋巴组织，T 细胞就会被激活。这些片段与特异性 T 细胞表面受体结合，进而刺激淋巴组织产生和释放三种不同类型的 T 细胞。这些 T 细胞负责清除入侵的抗原，即任何能够引起特异性免疫反应的物质。

淋巴组织释放出来的被激活的 T 细胞中有 75% ~ 80% 是辅助 T 细胞。正如其名字显示的那样，辅助 T 细胞“帮助”免疫系统充分地应对入侵异物。辅助 T 细胞不会直接攻击抗原，而是通过释放淋巴因子（白细胞介素和干扰素）来刺激那些攻击抗原的细胞增殖和分化。例如，辅助 T 细胞分泌的淋巴因子会诱导 B 细胞合成和释放针对特异性抗原的抗体。另外两种重要的 T 细胞是有特定作用的细胞毒 T 细胞和 NK 细胞。

简言之，进入淋巴组织的致病原会被巨噬细胞破碎，然后把抗原片段提呈给初始 T 细胞（图 8.31）。结合在初始 T 细胞表面的抗原则会诱导其分化为辅助 T 细胞和 NK 细胞或细胞毒 T 细胞。辅助 T 细胞分泌淋巴因子刺激被激活的 B 细胞产生抗体。NK 细胞结合病毒感染细胞表面的抗原，并注入能够杀死细胞的毒性蛋白质。初始 B 细胞吞噬巨噬细胞加工的抗原片段，进而被诱导成能够产生抗体的浆细胞。抗体和抗原会形成极为牢固的联系，从而导致抗原结构发生改变。结果，抗原再也不能结合体细胞并对机体造成伤害了。抗体还能够标记抗原，从而使其能够被免疫细胞降解。

致病原第一次在体内出现的时候，人体要花上几天的时间来产生足够多的 T 细胞和 B 细胞来中和它。当抗原被清除而不再对身体构成威胁后，大部分的 T 细胞和 B 细胞也逐渐被去除。但是也有一些 T 细胞和 B 细胞保留了下来，这些被称为记忆性细胞。记忆性细胞含有特异性针对被清除抗原的表面受体。当再次遇到该抗原时，它们可以迅速增殖。事实上，再次暴露时，机体可以在一天之内产生足够多的细胞来有效地清除抗原。

中性粒细胞和巨噬细胞的吞噬功能会随年龄的增长而减弱

天然免疫系统的作用很大程度上依赖于中性粒细胞和巨噬细胞进入被感染区域的能力。可以在天然免疫系统中起作用的中性粒细胞和巨噬细胞的数量不会随着年龄的增长而减少。这些细胞起源于骨髓造血干细胞，它们的形成在人的一生中都被很好的

保持。因此，天然免疫系统与年龄相关的功能退行可能是由于中性粒细胞和巨噬细胞吞噬能力的降低（表 8.4）。

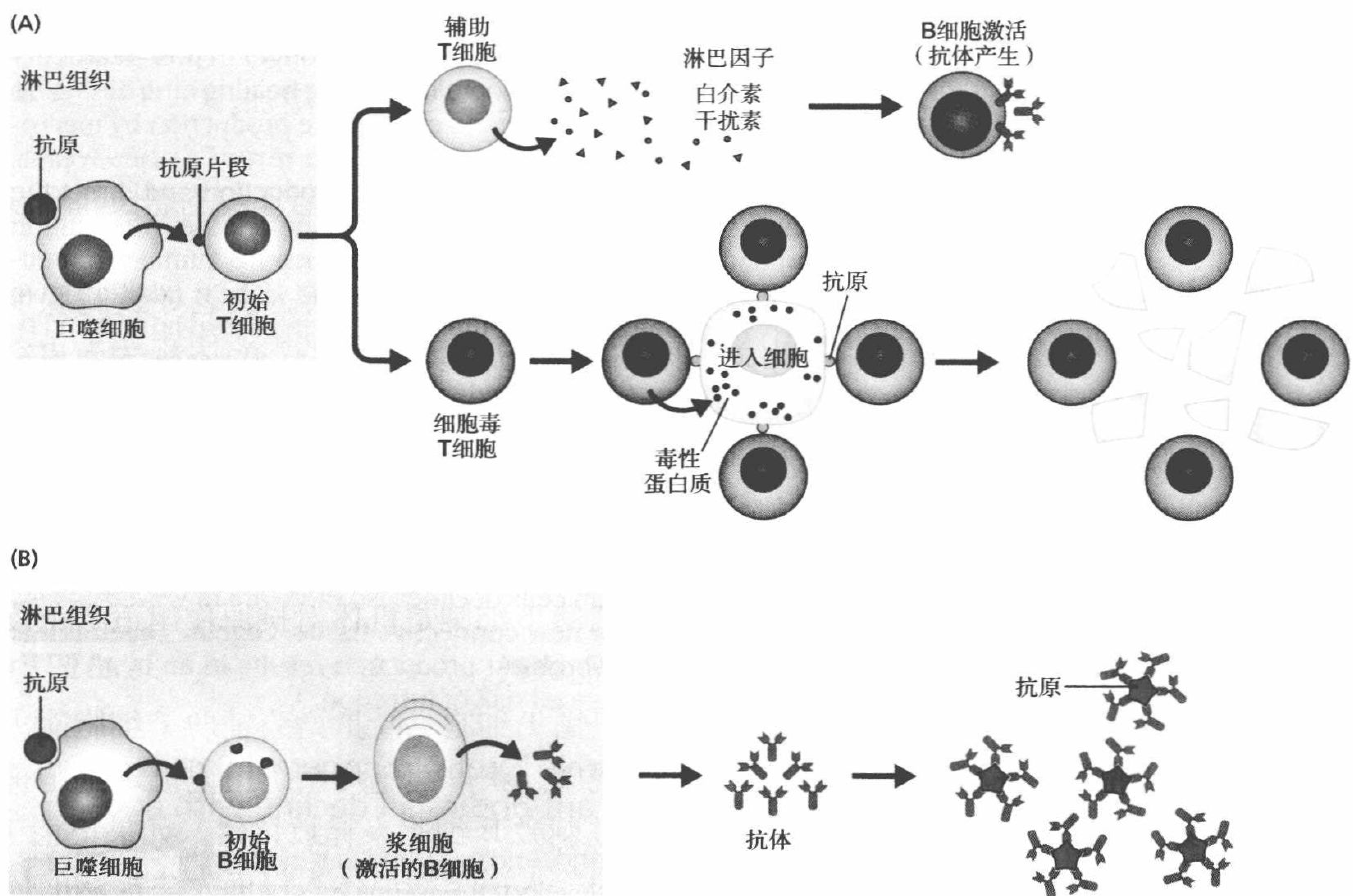


图 8.31　T 细胞和 B 细胞的免疫机制。（A）受感染组织的巨噬细胞把部分被消化了的抗原片段提呈给初始 T 细胞。然后，初始 T 细胞转变成为辅助 T 细胞、细胞毒 T 细胞或者 NK 细胞。（B）辅助 T 细胞激活 B 细胞，并将其转变为浆细胞——能够分泌抗体的免疫细胞。而抗原则会由于抗体的强力结合而被限制。

表 8.4　天然免疫系统中与年龄相关的变化

细胞类型	年龄相关性变化
中性粒细胞	在血液和骨髓中的数量不变，从骨髓中的释放变慢，吞噬能力有轻度下降，趋化作用有轻度下降
巨噬细胞	数量不变，吞噬能力下降，细胞因子和趋化因子产生能力减低
NK 细胞	数量增多，黏附作用和细胞毒作用不变，趋化因子产生能力不变

天然免疫系统吞噬功能的降低也许可以解释为什么后生育期个体伤口的愈合要花上比年轻群体更长的时间。这种愈合的迟缓也可能是由于巨噬细胞的细胞因子和趋化因子产生能力的减弱。前面提到，巨噬细胞通过产生细胞因子来引起骨髓中性粒细胞的释放，并通过释放趋化因子来引导其进入受伤区域。细胞因子和趋化因子的减少会导致中性粒细胞到达受伤区域的数量减少或延迟到达。此外，还有两种与年龄相关的变化也会导致伤口愈合缓慢。

首先，皮肤内血管和毛细血管的密度会随着年龄的增长而降低。因为皮肤伤口的

愈合依赖于中性粒细胞从毛细血管进入受损组织，血管和毛细血管密度降低会减少到达伤口的中性粒细胞的总数。其次，皮肤伤口的修复依赖于成纤维细胞分泌物，这些分泌物形成的结缔组织将替代细胞黏附在一起。正如我们在本章前面讲到的，衰老皮肤细胞的有丝分裂能力降低，所以成纤维细胞的数量也减少了。总之，血管密度和形成成纤维细胞能力的降低会导致伤口愈合时间的延长及感染概率的增加。

初始 T 细胞的形成能力、B 细胞的数量及抗体的有效性都会随着年龄的增长而降低

胸腺——位于胸骨后面的一个小腺体，是 T 细胞发育的场所。衰老导致胸腺明显萎缩，这就会引起年龄相关性的初始 T 细胞生成的减少。胸腺的退行表现为上皮空间——T 细胞发育场所的萎缩，以及成熟 T 细胞被结缔组织取代。据估计，到 70 岁的时候，人胸腺的上皮空间会缩小 90%。有趣的是，退化的胸腺内，上皮细胞生成 T 细胞的能力似乎没有降低。这也就是说，与年龄相关的 T 细胞产生能力的降低完全由胸腺上皮细胞的减少引起。随着初始 T 细胞产生能力的下降，记忆 T 细胞与初始 T 细胞的比例会增加。此外，记忆 T 细胞克隆扩增为辅助 T 细胞是机体对抗原作出适当免疫反应的重要步骤。这一能力也可能随年龄的增加而降低。

总之，年龄相关的外周初始 T 细胞减少及记忆 T 细胞克隆扩增为辅助 T 细胞能力的降低，可以解释免疫功能随年龄整体下降的现象。获得性免疫系统用记忆 T 细胞来缩短对入侵者作出反应的时间。辅助 T 细胞通过刺激 B 细胞来释放抗体。如果记忆 T 细胞不能发挥最大作用，那么免疫反应就会减弱，人由于病原体入侵而发生疾病的风险也会增加。初始 T 细胞随年龄的增加而减少会降低个体对新型致病原作出反应的能力。这可能解释为什么流感疫苗接种老年人后没有年轻人更有效的现象。

成熟 B 细胞的数量也会随年龄的增加而减少，显示骨髓形成 B 细胞能力的降低。这导致了记忆 B 细胞对成熟 B 细胞比例的增加，尽管外周 B 细胞总数并不随年龄变化。与记忆 T 细胞一样，记忆 B 细胞在老年群体中克隆扩增的能力变弱。由于外周成熟 B 细胞随年龄的增加而减少，机体对新型病原体作出免疫反应的能力就减弱了。

抗体功能也会随着年龄的增长而退行，反映了辅助 T 细胞数量和功能的降低。这也就是说，记忆 T 细胞克隆扩增为辅助 T 细胞能力的降低使分泌的细胞因子的量减少了。这样，从 B 细胞内释放的抗体也随之减少了。除此之外，高亲和力抗体（拥有多个抗原结合位点的抗体）的数量也会随年龄的增加而减少。这导致了免疫反应的弱化，因为抗原 - 抗体结合的强度很大程度上决定了抗体在抵御入侵者时的效价。

生殖系统的变化

从历史上来看，人类生殖衰老往往与女性的衰老联系在一起。这是由于女性三个重要的变化。首先，女性的生育能力会突然终止于月经的停止和绝经的开始（通常是在 50 ～ 60 岁的时候）。其次，卵巢分泌的性激素，如雌激素和孕激素，在绝经后会大幅减少。再次，卵子遗传质量随着年龄的增长而下降会导致遗传受损的胚胎、出生缺

陷和自然流产的概率增加。正如在第 7 章和第 9 章看到的那样，女性生育期的终止也与其他年龄相关性生理功能异常有关。

男性的生育能力不会突然终止。这一现象经常被错误理解为男性的生育能力不会降低。但是，在过去的几十年里，研究人员发现男性和女性一样，会出现与年龄有关的生殖能力的变化。尽管男性的生育期不会终止，但他们的生育和产生性激素的能力会随着年龄的增长而降低。此外，老年男性精子的遗传质量也会降低，从而增加了后代出现遗传问题的风险。在本节里，我们将简单地介绍激素生成的减少是如何影响男性和女性生殖系统的。

绝经由性腺分泌性激素的减少引起

女性生殖系统每 28 天就产生 1 个卵子，这叫**月经周期**（menstrual cycle）（图 8.32）。当垂体分泌**黄体酮激素**（luteinizing hormone，LH）和**促卵泡释放激素**（follicle-stimulating hormone，FSH）来刺激**卵泡**（ovarian follicle）（含有一个成熟卵细胞的结构）释放它的成熟**卵细胞**（ovum），并分泌**雌激素**（estrogen）和**孕激素**（progesterone）到血液中时，月经周期就开始了。雌激素和孕激素的两大功能：①是保持女性性别特征和性器官所必需的；②对卵巢起反馈作用，会促使卵泡中的卵子发育。血液中 LH、FSH 和雌激素浓度的上升促使正在发育的卵泡破裂并释放出卵子，这一过程被称为**排卵**（ovulation）。破裂的卵泡变为**黄体**（corpus luteum），从而引起孕激素分泌的增加。血液中雌激素和孕激素浓度的增加对垂体起反馈作用，即抑止 LH 和 FSH 的分泌并确保只有一个卵泡形成成熟的卵子。雌激素和孕激素通过促使子宫内膜壁细胞生长和让血液更多流入其中，促使子宫为受精卵着床做好准备。如果受精没有发生，雌激素和孕激素的水平会下降，增厚的子宫内膜则会脱落和排出。随着雌激素和孕激素的减少，垂体分泌 LH 和 FSH 增加，从而开始下一个月经周期。

出生时，女性的卵巢含有一生中全部的卵母细胞，即大约 750 000 个未发育的卵子。卵母细胞的数量会随着女性年龄的增加而减少。至绝经期，即 50 ~ 60 岁时，卵母细胞的数量已经少于 5000 个，同时卵泡消失。这两个与年龄有关的卵巢变化最终导致了性腺中雌激素和孕激素分泌的停止。这两种激素分泌的停止标志着绝经的开始。

除了卵母细胞发育的停止，绝经后停止分泌雌激素和孕激素会引起机体明显的变化。没有卵巢激素水平在每个月的周期性波动，子宫开始萎缩并在绝经后的 15 ~ 20 年内最多可萎缩 70%，阴道会变窄，弹性变差，并且上皮细胞壁变薄。由于上皮细胞的丢失，阴道作为屏障降低摩擦的功能变弱，会导致性交时疼痛和存在受伤的风险。上皮组织变薄也会引起阴道的糖原分泌大量减少。阴道内的 pH 升高，导致感染的风险增加。

雌激素对其他器官和组织也有影响。在第 9 章里你会看到，雌激素影响女性骨骼的生长，绝经期雌激素的减少会导致骨质大量流失。绝经期和绝经后许多女性出现的潮热也跟机体失去雌激素对 LH 分泌的抑制有关。另外，大量研究表明，控制垂体分泌 LH 的下丘脑神经元可能也具有体温调节的作用。失去了雌激素，这些神经元会被活化，进而影响体温的调节。最后，卵巢中雌激素和孕激素分泌的减少增加了女性患心脏病

和某些类型癌症的风险。尽管其机制还不完全清楚，但雌激素被认为在育龄期起防止细胞损伤的“保护剂”的作用。

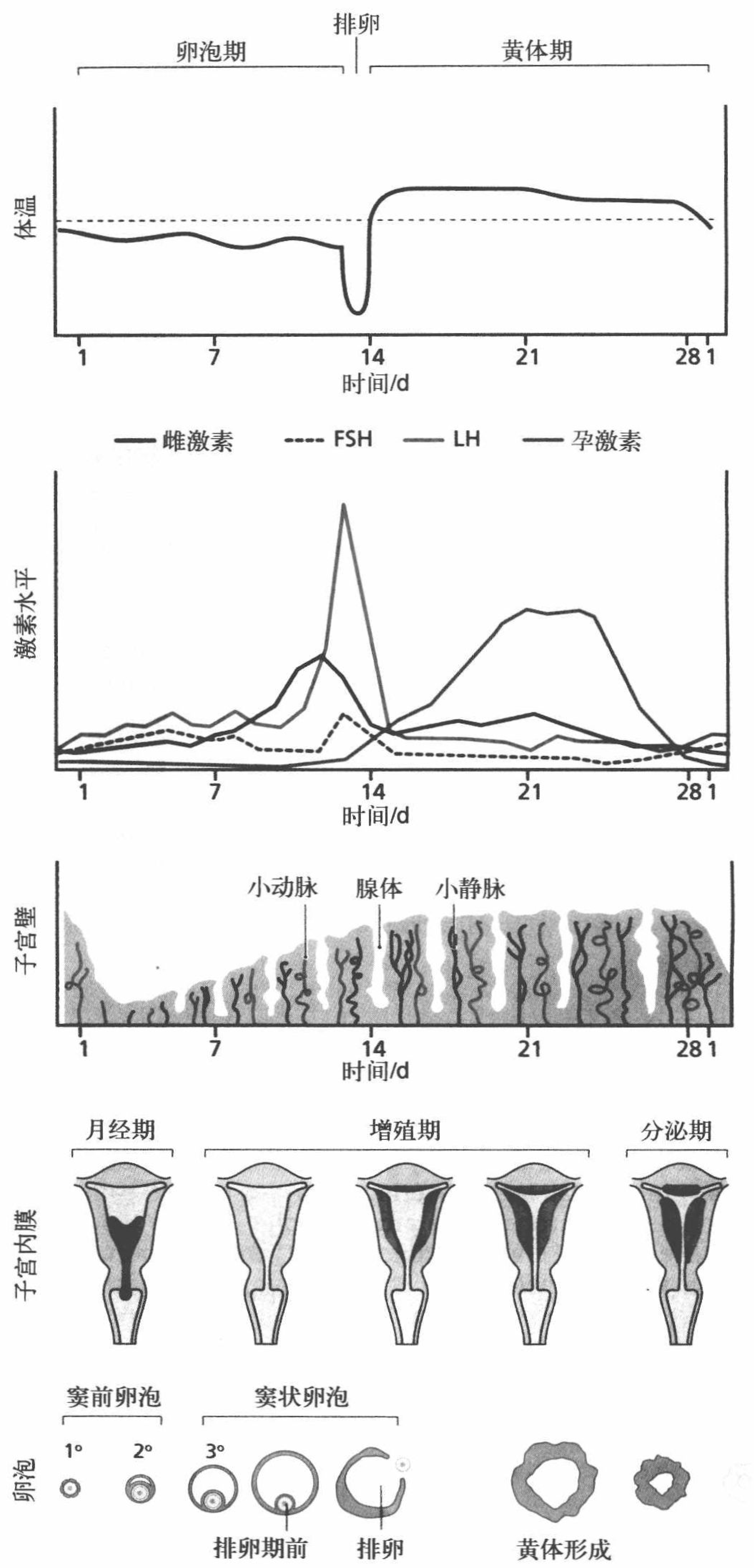


图 8.32 月经周期。这些图显示了体温、激素水平、子宫变化和卵巢形态在 1 个月经周期内的关系。窦状卵泡（格拉夫卵胞）是处于成熟后期的卵泡。

男性生育能力随年龄的增加略有下降

男性生育能力随年龄发生变化的问题在近期才受到广泛关注和研究。目前认为随着年龄的增长，男性的生育能力仅有轻度下降。总体而言，解剖学方面的变化无法解释这一现象。**阳痿**（impotence），又称为**勃起功能障碍**（erectile dysfunction）是指无法实现或者保持勃起状态，这多是其他疾病引起的继发症状。虽然随着年龄的增加，阴茎勃起组织中的纤维组织成分增多，但是血供并不发生变化。虽然男性阴茎仍能勃起，但纤维组织会使勃起疲软。睾丸的大小和重量都会有少量的减少，但下降的程度却有很大不同的。**生精小管**（seminiferous tubule）是产生精子和睾酮的结构。绝大多数与年龄有关的睾丸大小的改变都可以用生精小管内细胞的减少来解释。最后，在附睾、输精管、尿道和精囊等部位没有发现与老年性功能改变有关的解剖学变化。

男性生殖能力的下降主要由生精小管中细胞的变化引起。随着男性的衰老，精子支持细胞，即 **Sertoli 细胞**，会逐渐被纤维组织代替，这导致每次射精时总精子数量减少。每个 **Sertoli 细胞**产生的精子数量也会下降，尽管这一数值的变异是很大的。**Leydig 细胞**是产生睾酮的细胞，它的数量也会减少。**睾酮**（testosterone）对于启动精子的发生是必需的，同时也对维持精子的健康起作用。睾酮的减少也被认为是导致老年男性精子遗传错误率较高的一个原因。

虽然血液中睾酮浓度的下降被认为与 Leydig 细胞数量的减少有关，另外一些研究显示下丘脑 - 垂体 - 睾丸轴的变化也可能与睾酮的减少有关。年轻男性睾酮的分泌呈 24 h 的**昼夜节律**（circadian rhythm）性的特征。睾酮的产生在早上 4：00 ～ 8：00 时最高，午夜时最低。睾酮形成的节律与主要负责其分泌的 LH 的节律一致。老年男性的睾酮在浓度降低的同时，其分泌也失去了每日的节律性。但是需要指出的是，LH 水平的改变并不与睾酮的减少成正比，提示随着年龄的增长，Leydig 细胞对于 LH 的敏感性降低。因为绝经期女性也有类似的反应，Leydig 细胞对于 LH 敏感性的降低被称为**男性更年期**（andropause）。

老年不是性行为的障碍

与年龄有关的男性和女性生殖器官的变化对于性能力仅有很小的影响。男性的阴茎勃起组织在积累纤维性组织后能改变勃起的速度和组织硬度。阳痿是阴茎不能完全勃起造成的性无能，但这并不是一个直接与年龄有关的问题。阳痿在 60 岁以上男性中出现的比例只有 15% ～ 20%。另外，与年龄有关的睾丸、精囊和前列腺的改变会影响生育，增加患病风险，但是这些器官的变化似乎不影响性能力。

女性阴道壁的厚度随着年龄的增加而变薄，从而影响性能力和身体健康。黏膜细胞分泌润滑的功能降低，性交时摩擦就会增加，从而引起疼痛感和小的创伤。但是，近期的研究表明，进行有规律性行为的女性，其黏膜细胞的分泌功能下降很少。大部分研究表明，对于女性来说，与年龄有关的性行为的减少往往是由于存在心理问题或无法找到合适的性伴侣造成的。

核心概念

- 一旦人的生长和发育完成（也就是说发育成熟），体重的变化往往是由脂肪储存量的变化引起的。
- 能量平衡（能量摄入减去能量消耗）可以用来计算脂肪储存的变化。
- 能量摄入量可通过计算脂肪、蛋白质及糖类的摄入量来测定。能量消耗可通过测量呼吸的气体来计算。总能量消耗等于静息能量消耗、机体活动的能量消耗和进食引起的产热量三者之和。
- 从 20 ～ 70 岁，人的体重平均约增加 15%。纵向研究表明，成年男性的肌肉每 10 年约减少 2%，女性则为 1%。
- 在生命的末期，由于肌肉和脂肪组织的萎缩，人的体重会减轻。在体重减少的同时，食物摄入量也在减少，这可能导致临床称为老年性厌食症的疾病。
- 皮肤皱纹由三个与年龄有关的变化造成：①皮肤细胞数量的减少与功能的衰退；②皮下脂肪的减少；③非酶催化形成的胶原蛋白交联的增加。脸部、手臂和腿部皮下脂肪的减少造成了一些不平整的结构，这些结构被变薄的、相对来说无弹性的表皮覆盖，因此形成了皱纹。
- 皮肤的老化主要是由过多的紫外线暴露引起的。
- 与年龄有关的听力下降，俗称老年性耳聋，是由于内耳的变化引起的。引起这些改变的原因目前还不清楚。
- 所有超过 50 岁的人在视觉上都会发生变化，这种变化会影响聚焦近物的能力，这种现象叫做老视。
- 老视主要由两个原因造成：无法修复的晶状体损伤及过度的非酶催化交联。
- 味蕾与嗅觉神经中枢几乎不随年龄发生变化。
- 随着机体的衰老，萎缩性胃炎的发病率增加。该病是由幽门螺旋杆菌感染引起的。
- 小肠随年龄的增加而发生的变化极少，这些变化不影响大多数营养成分的吸收。
- 以总量和占心输出量的比例来衡量，对于肾脏的血供随年龄的增加而减少。
- 对于人类免疫系统随年龄而退行的研究具有挑战性，因为免疫系统主要在一个人早期的发育阶段形成，并且很大程度上受到环境的影响。
- 与年龄有关的天然免疫系统功能减弱的原因主要包括：中性粒细胞与巨噬细胞吞噬功能的退行，以及细胞因子和趋化因子释放的减少。
- 衰老引起胸腺萎缩，导致体内初始 T 细胞的产生变少。
- 外周 B 细胞随着年龄的增加而减少，反映了骨髓里的 B 细胞前体细胞通路发生了改变。
- 女性和男性在生殖过程中会经历明显的与年龄有关的变化。在 50 ～ 60 岁之间，女性的月经结束，绝经期开始，并失去生育能力；卵巢分泌的性相关激素显著减少。男性的生育能力和分泌性激素的能力会随着年龄的增加而降低；精子的遗传质量也会在进入老年后降低，导致后代出现遗传疾病的风险增加。

讨论问题

Q8.1　Oberta 每天摄入 10 460 kJ 的能量，总的能量消耗是 9623 kJ。Oberta 的能量代谢是正平衡还是负平衡？如果 Oberta 保持这样比例的能量摄入与消耗，在 5 年内她的体重会增加多少千克？

Q8.2　能量消耗降低而不是能量摄入增加是造成老年人超重和肥胖最主要的原因，你能提供什么证据来支持这一观点？

Q8.3　简单解释萎缩性胃炎的定义，包括主要原因和老年人群萎缩性胃炎的治疗方法。萎缩性胃炎对消化有什么影响？

Q8.4　描述年龄相关性硬纤毛缺失是如何影响听力的。描述中要包括声波的物理性质如何转变成大脑可以解释的神经信号。

Q8.5　什么是晚期糖基化终末产物（AGE）？它们如何使蛋白质和其他生物结构的功能改变？

Q8.6　介绍眼睛聚焦的调节机制。哪些因素导致年龄相关性的适应性改变？这些改变会带来什么样的视觉效果？

Q8.7　简单介绍年龄相关性改变是如何引起获得性免疫系统对疫苗的反应能力降低的。

Q8.8　简单描述引起老年人伤口愈合时间增加的因素。

Q8.9　定义肾小球滤过率，解释为什么肾血流量随年龄发生的改变会导致肾小球滤过率降低。

Q8.10　引起绝经的、与年龄有关的两大变化是什么？

补充读物

身体组成的改变和能量代谢

Byrd-Bredbenner C, Moe G, Beshgetoor D & Berning J (2009) Wardlaw's Perspectives in Nutrition, 8th ed. Boston: McGraw Hill, pp 313-359.

Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. (1999) Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 341:1097-1105.

Narici MV & Maffulli N (2010) Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance. *Br Med Bull* 95:139-159.

Roberts SB & Dallal GE (2005) Energy requirements and aging. *Public Health Nutr* 8: 1028-1036.

Robertson RG & Montagnini M (2004) Geriatric failure to thrive. *Am Fam Physician* 70:343-350.

U.S. Department of Health and Human Services (2010) Summary Health Statistics for U.S. Adults: National Health Interview Survey, 2009. Hyattsville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_10/sr10_249.pdf.

皮肤的变化

Buckingham EM & Klingelhutz AJ (2011) The role of telomeres in the ageing of human skin. *Exp Dermatol* 20:297-302.

Prunier C, Masson-Genteuil G, Ugolin N, et al. (2012) Aging and photo-aging DNA repair phenotype of skin cells: evidence toward an effect of chronic sun-exposure. *Mutat Res* 736:48-55.

Puizina-Ivic N (2008) Skin aging. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 17:47-54.

感觉的变化：听觉、视觉、味觉及嗅觉

Croft MA, Glasser A & Kaufman PL (2001) Accommodation and presbyopia. *Int Ophthalmol Clin* 41:33-46.

Eye Disease Prevalence Research Group (2004) Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 122:477-485.

Huang Q & Tang J (2010) Age-related hearing loss or presbycusis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 267:1179-1191.

Murphy CC (2008) The chemical senses and nutrition in older adults. *J Nutr Elderly* 27:247-264.

Van Eyken E, Van Camp G & Van Laer L (2007) The complexity of age-related hearing impairment: contributing environmental and genetic factors. *Audiol Neurootol* 12:345-358.

Widmaier EP, Raff H & Strang KT (2004) Human Physiology: Mechanisms of Body Functions, 9th ed. Boston: McGraw Hill, pp 231-241.

消化系统的变化

Byrd-Bredbenner C, Moe G, Beshgetoor D & Berning J (2009) Wardlaw's Perspectives in Nutrition, 8th ed. Boston: McGraw Hill, pp 116-151.

Drozdowski L & Thomson AB (2006) Aging and the intestine. *World J Gastroenterol* 12:7578-7584.

Holt PR (2007) Intestinal malabsorption in the elderly. *Dig Dis* 25:144-150.

Kandulski A, Selgrad M & Malfertheiner P (2008) Helicobacter pylori infection: a clinical overview. *Dig Liver Dis* 40:619-626.

泌尿系统的变化

Esposito C & Dal Canton A (2010) Functional changes in the aging kidney. *J Nephrol* 23 suppl 15:S41-45.

Martin JE & Sheaff MT (2007) Renal ageing. *J Pathol* 211:198-205.

Pannarale G, Carbone R, Del Mastro G, et al. (2010) The aging kidney: structural changes. *J Nephrol* 23 suppl 15:S37-40.

Widmaier EP, Raff H & Strang KT (2004) Human Physiology: Mechanisms of Body Functions, 9th ed. Boston: McGraw Hill, pp 513-562.

免疫系统的变化

Gruver AL, Hudson LL & Sempowski GD (2007) Immunosenescence of ageing. *J Pathol* 211 :144-156.

Plowden J, Renshaw-Hoelscher M, Engleman C, et al. (2004) Innate immunity in aging: impact on macrophage function. *Aging Cell* 3:161-167.

Widmaier EP, Raff H & Strang KT (2004) Human Physiology: Mechanisms of Body Functions, 9th ed. Boston: McGraw Hill, pp 695-738.

生殖系统的变化

Kuhnert B & Nieschlag E (2004) Reproductive functions of the ageing male. *Hum Reprod Update* 10:327-339.

Widmaier EP, Raff H & Strang KT (2004) Human Physiology: Mechanisms of Body Functions, 9th ed. Boston: McGraw Hill, pp 643-694.

（关蕴良　张　果　译）

第 9 章　年龄相关性疾病

"生日无疗法。"

——John Glenn，美国宇航员和前参议员（1921—）

在第 1 章，我们曾经详细讨论过衰老和疾病的区别。疾病是细胞生理和生化功能被破坏的结果，而在生物衰老的过程中，对于细胞的损伤不影响其正常功能。明确衰老和疾病的不同，有助于我们清楚地定义一些生物学衰老相关的词汇，同时也有助于科学家们合理设计相关的实验。尽管如此，在实际的老年人群中，正常的、由衰老引发的机体功能丧失和疾病之间并没有特别清楚的界限。

人类绝大多数的疾病都伴随着年龄的增加而出现，这一事实无可争辩。关于衰老与疾病真正需要讨论的问题是，正常的、衰老引起的功能丧失为什么会转化为疾病？在人体发育和成熟的阶段，多数生理系统的运行都处在一个易于区分正常与异常的水平。然而，当一个人衰老时，判断其生理机能是否正常就变得困难。例如，你将在本章后面看到，所有 70 岁以上老人心血管系统的功能都出现一定程度的降低。对其中的大多数人来说，这并不会明显影响总体的生理功能或者日常生活。然而，对少数人来说，这会导致一种严重威胁生命的疾病，即充血性心脏衰竭。

在本章里，我们主要讨论 5 种最为常见的、主要发生在后生殖期的疾病，即阿尔茨海默病、帕金森病、心血管疾病、2 型糖尿病和骨质疏松症。对于每一种疾病，你都会看到，机体衰老引发的一些改变是如何在某个特定器官或生理系统中逐渐转变为明显的疾病的。在这里我们不对癌症进行讨论，因为该病在任何年龄都会发生。

对于另外一些器官或生理系统，如肝脏和呼吸系统来说，年龄相关性疾病的发生，受环境或生活方式的影响超过了衰老本身，例如，吸烟是导致老年人肺病的罪魁祸首。

神经系统和神经信号

神经系统是人体内最为复杂的生理系统。我们每时每刻，每一次呼吸，每一下心跳，每一个感官触觉，都是由神经系统发起的。总的来说，我们的神经系统有三个重要的功能，即感觉输入、整合和运动输出。这些功能是通过大脑、脊髓、接受刺激的感觉受体、执行机体对刺激作出反应的效应细胞，以及遍布全身的、可以携带信息的神经网络的共同作用实现的。其中，脑和脊髓组成了中枢神经系统（central nervous system，CNS），而所有的神经构成了**外周神经系统**（**peripheral nervous system**，PNS）（图 9.1）。所有的神经都是通过电和化学信号组合的方式（通过离子在细胞膜之间的交换产生），在中枢神经系统与身体的各个部位之间传递信息。在本节，我们将概述人类的神经系统，

并对正常的神经信号的本质作一介绍。



图 9.1　人体神经系统的大体解剖图。中枢神经系统由脑和脊髓组成。源自中枢神经系统的神经组成了外周神经系统。

神经系统由神经元和辅助细胞共同组成

神经元（neuron），或者神经细胞，是在神经系统信息传递通路中承担信息传递的一种细胞。神经元主要分为三种类型：**感觉神经元**（sensory neuron），负责将机体内外的刺激传递至中枢神经系统；**运动神经元**（motor neuron），负责将中枢神经系统发出的信息传递至效应细胞（肌肉或腺体细胞）；**中间神经元**（interneuron），在感觉神经元和效应神经元之间起到连接、整合作用。尽管不同功能的神经元之间结构有所差别，但它们一般包括三个主要的结构，即胞体、树突和轴突（图 9.2）。

胞体（cell body）内含有细胞核和多种其他类型的细胞器，从而能够执行细胞的基本功能。**树突**（dendrite）是由胞体向外延伸的分枝状结构，能够增加神经元的表面积。树突接收来自其他神经元和感觉受体的信号，并将其传递给另外一些神经元。**轴突**（axon）是一种长管状结构，负责将信号从胞体传递到轴突末端。轴突在末端与其

他神经元的树突相连。一般来说，大部分神经元都只有一个轴突，其长度有所不同。例如，控制手指精细运动的神经元，其轴突从脊髓内的胞体一直延伸到手指；而其他神经元的轴突长度一般都不超过 1 mm。此外，轴突也可能分叉，这种特化的末端称为**突触末端**（synaptic terminal）。突触末端与其他细胞接触的部位被称为**突触**（synapse）。正如图 9.2 所示，突触是神经元之间传递信息的位置。

轴突被一层绝缘结构包裹，称为**髓鞘**（myelin sheath）。在外周神经系统中，髓鞘是由一类被称为**施万细胞**（Schwann cell）的辅助细胞形成的。在中枢神经系统中，髓鞘则由**少突胶质细胞**（oligodendrocyte）形成。

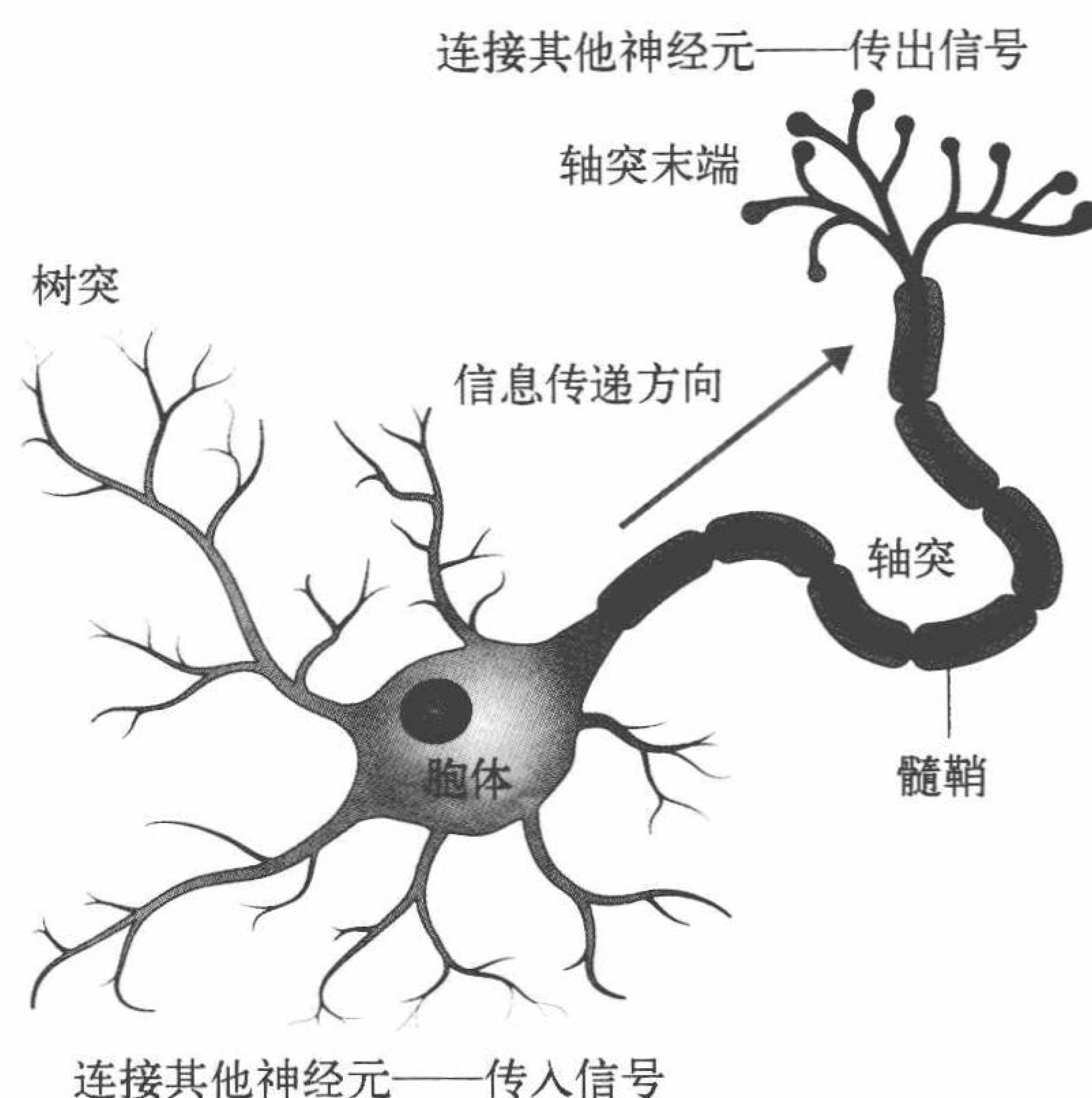


图 9.2　神经元解剖图。

膜电位是神经元信号传递的基础

所有的神经都能够产生冲动或电信号，从而将信息传递到身体的不同部位。这种冲动的形成依赖于离子跨神经元质膜的流动。**膜电位**（membrane potential）是细胞膜内外的电压或电位差。膜电位的存在是由于细胞内液与细胞外液离子浓度的差异。一般来说，细胞外液的钠离子（Na^+）和氯离子（Cl^-）浓度较高，而细胞内液的钾离子（K^+）浓度较高。

尽管所有的细胞都有膜电位，但是只有神经元和肌肉细胞具有可兴奋性，即其质膜的电荷状态能够改变。膜电位的水平决定了细胞传播电信号的能力——膜电位越大，细胞能够进行电活动的可能性越高。对于神经元来说，在静息（非兴奋）状态时，其**静息膜电位**（resting membrane potential）一般为 –70 mV。依据传统，细胞外电压为 0 mV，这样膜电位为负表明细胞内比细胞外存在更多的阴离子（图 9.3）。膜电位升高，从而使细胞膜极性降低（细胞内负电荷减少），这个过程被称为**去极化**（depolarization）。相反，引起膜电位下降的过程被称为**超极化**（hyperpolarization）。

在第 4 章和第 8 章中我们曾经提到，细胞膜由磷脂形成的双分子层组成。由于离子带电荷，它们不能直接通过扩散的方式透过细胞膜。因此，神经元质膜上含有**电压门控的离子通道**（voltage-gated ion channels），使得钠离子和钾离子能够进出细胞。这些通道受电信号调节而开放或闭合，从而使细胞在接受外界刺激时改变自身的膜电位（图 9.4）。当一小片细胞膜受到了外界刺激时，如大脑发出移动手指的指令，这会引起**动作电位**（action potential）。刺激会使细胞膜对于钠离子的通透性增加，使钠离子穿过细胞膜进入胞内，引起细胞去极化。细胞膜电位缓慢上升，直到升至 -55 mV 的阈值电位，这时钠离子通道打开，使细胞膜迅速去极化，形成一个动作电位。当膜电位上升至 +30 mV 时，细胞膜上的钾离子通道打开，钾离子从细胞内迅速被转运到细胞

外，细胞发生复极化。一部分细胞膜动作电位的结束是下一个动作电位开始的诱发事件。

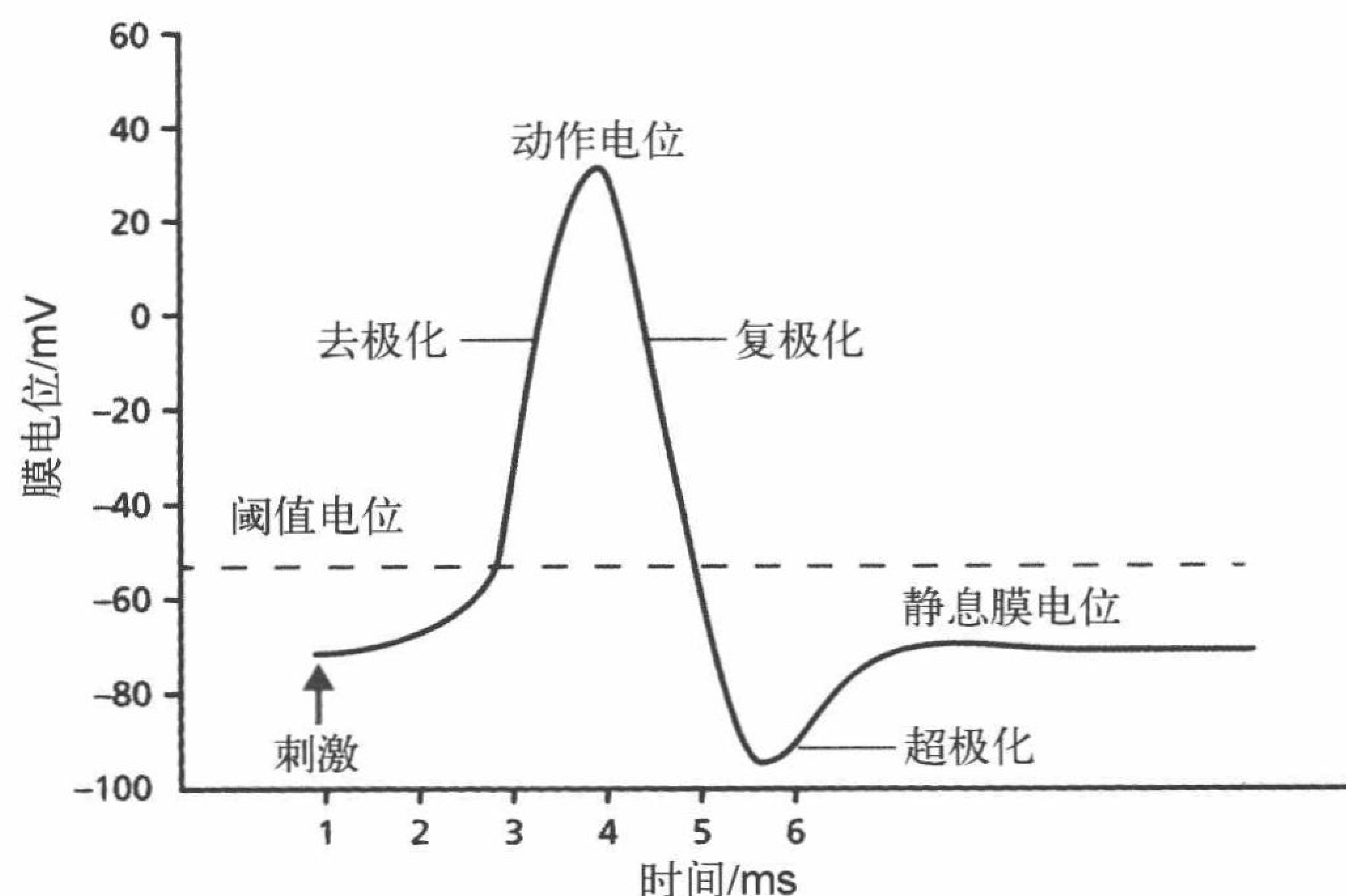


图 9.3 膜电位和阈值电位。神经元的静息膜电位是 -70 mV，这使其高度极化，并能够随时发生电活动。当神经元受到刺激时，膜电位开始增加（细胞内负电荷减少）。在大约 –55 mV 时达到阈值电位，Na^+ 离子通道随之打开，引起细胞快速去极化。在达到 +30 mV 时，去极化停止并开始逆转（复极化），从而使神经元恢复静息膜电位。

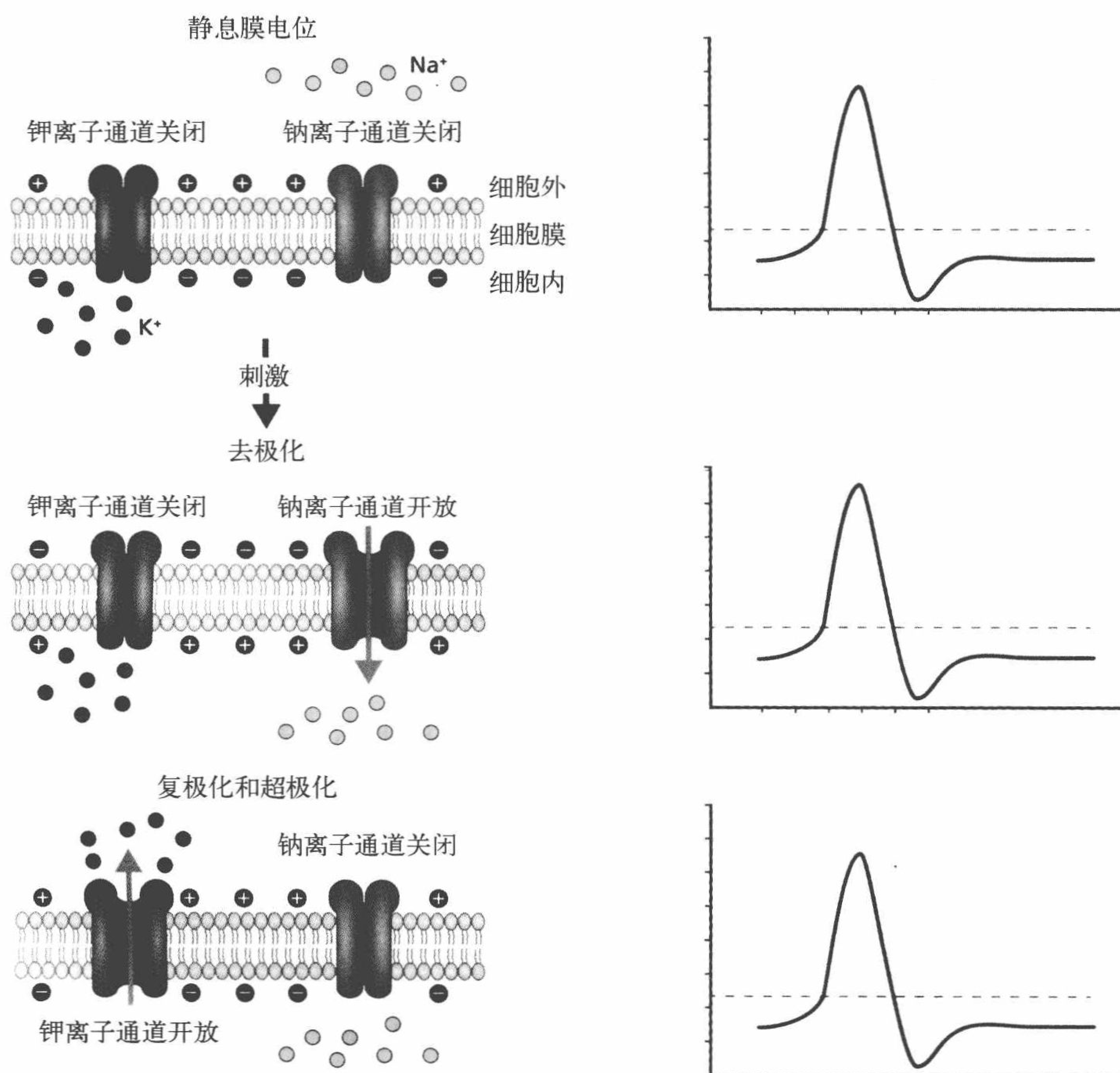


图 9.4 细胞膜电位变化时电压门控离子通道的作用。刺激导致细胞膜对钠离子的通透性增加，从而缓慢地去极化。当膜电位达到 –55 mV 时，钠离子通道开放。去极化过程会持续到动作电位达到约 +30 mV，然后钠离子通道关闭，钾离子通道打开。钾离子从细胞内排出，从而引起逆转去极化的过程（复极化）。当膜电位达到 –80 mV 时，钾离子通道关闭，细胞膜重新回到静息电位水平。

突触神经递质以化学作用的方式将神经元联系起来

神经元的轴突末端与其他神经元的树突并不直接相连，它们之间形成的是一种特殊的化学接合方式（图 9.5）。在信息传递过程中，传递信号的神经元被称为**突触前神经元**（presynaptic neuron），接受信号的被称为**突触后神经元**（postsynaptic neuron），突触前神经元轴突末端与突触后神经元树突之间的部分被称为**突触间隙**（synaptic cleft）。这样，突触前神经元、突触间隙和突触后神经元共同组成了突触。突触前神经元的末端被称为突触小体，包含有突触囊泡。每个突触囊泡中含有几千个神经递质分子，在有动作电位的时候被释放到突触间隙内。

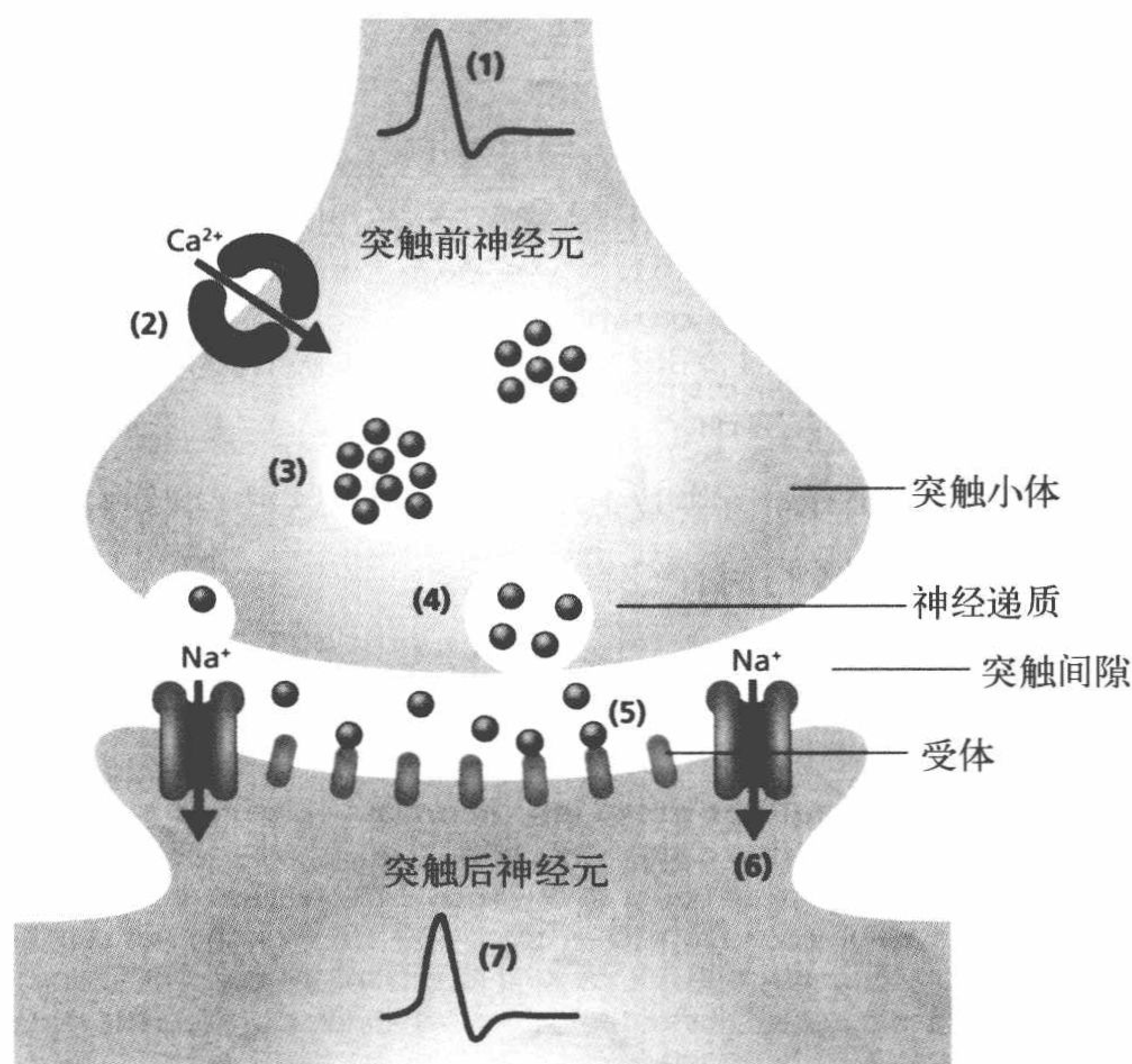


图 9.5　神经元之间的信号传递的一般机制。突触前神经元产生动作电位（1），引起 Ca^{2+} 通道打开，Ca^{2+} 涌入突触小体（2），促使突触囊泡向细胞膜移动（3），并且通过胞吐作用，释放神经递质到突触间隙（4）。神经递质结合突触后神经元受体（5），诱导 Na^+ 通道打开（6），从而形成动作电位（7）。

到目前为止，已发现的神经递质约有 50 ~ 100 种。在这里，我们仅简要介绍两个与年龄相关的神经系统疾病有关的神经递质，即**乙酰胆碱**（acetylcholine）和**儿茶酚胺**（catecholamine）。乙酰胆碱广泛存在于中枢和外周神经系统。根据突触后神经元受体的不同，其可以发挥激活或抑制兴奋的作用。**烟碱受体**（nicotinic receptor）就是一种乙酰胆碱受体，可以通过打开突触后神经元的 Na^+ 离子通道传递信号。大脑内烟碱受体在注意力、学习和记忆过程发挥重要作用。表达烟碱受体神经元的减少与阿尔茨海默病的病理进展有关。**毒蕈碱受体**（muscarinic receptor）是另外一种乙酰胆碱受体，主要分布在外周神经系统中。它利用 G 蛋白偶联机制来传递信号。心肌细胞毒蕈碱受体表达的减少可能是年龄相关的心脏功能退行的一个原因。

儿茶酚胺类神经递质是儿茶酚的衍生物，主要包括**多巴胺**（dopamine）、**去甲肾**

上腺素（norepinephrine）和**肾上腺素**（epinephrine）三种。其中，去甲肾上腺素和肾上腺素一度被认为是同一种神经递质，称为肾上腺素。由于这个原因，释放肾上腺素或去甲肾上腺素的神经元被称为**肾上腺素能神经元**（adrenergic neuron），结合这些儿茶酚胺的受体被称为**肾上腺素能受体**（adrenergic receptor）。释放去甲肾上腺素的神经元主要存在于控制生命基本功能的大脑中枢中（参见下面对大脑的讨论）。释放肾上腺素的神经元主要存在于外周神经系统中，负责人类的攻击或逃避反应（当你受到惊吓时跳起，这是肾上腺素的作用）。释放多巴胺的神经元主要定位于大脑中，负责协调运动。所有这三种儿茶酚胺都可以结合两种类型的受体。α - 肾上腺素能受体通过调控离子通道传导动作电位，β - 肾上腺素能受体与毒蕈碱受体类似，通过 G 蛋白偶联机制来传递信号。我们将在下一节中介绍，肾上腺素能神经元功能的缺失是导致帕金森病的主要原因。

人类的大脑是由多个相对独立结构和多种不同类型细胞组成的集合

一个成年人的大脑约重 1.3 ～ 1.5 kg。虽然大脑常被认为是一个器官，但它实际上是由不同的、具有特定功能的神经中心组成的（图 9.6）。人类约有几百种不同的神经结构或中心，表 9.1 列出了其中的一些及其功能。关于这些结构的功能，我们将在后面以衰老及神经病理为重点作具体的讨论。

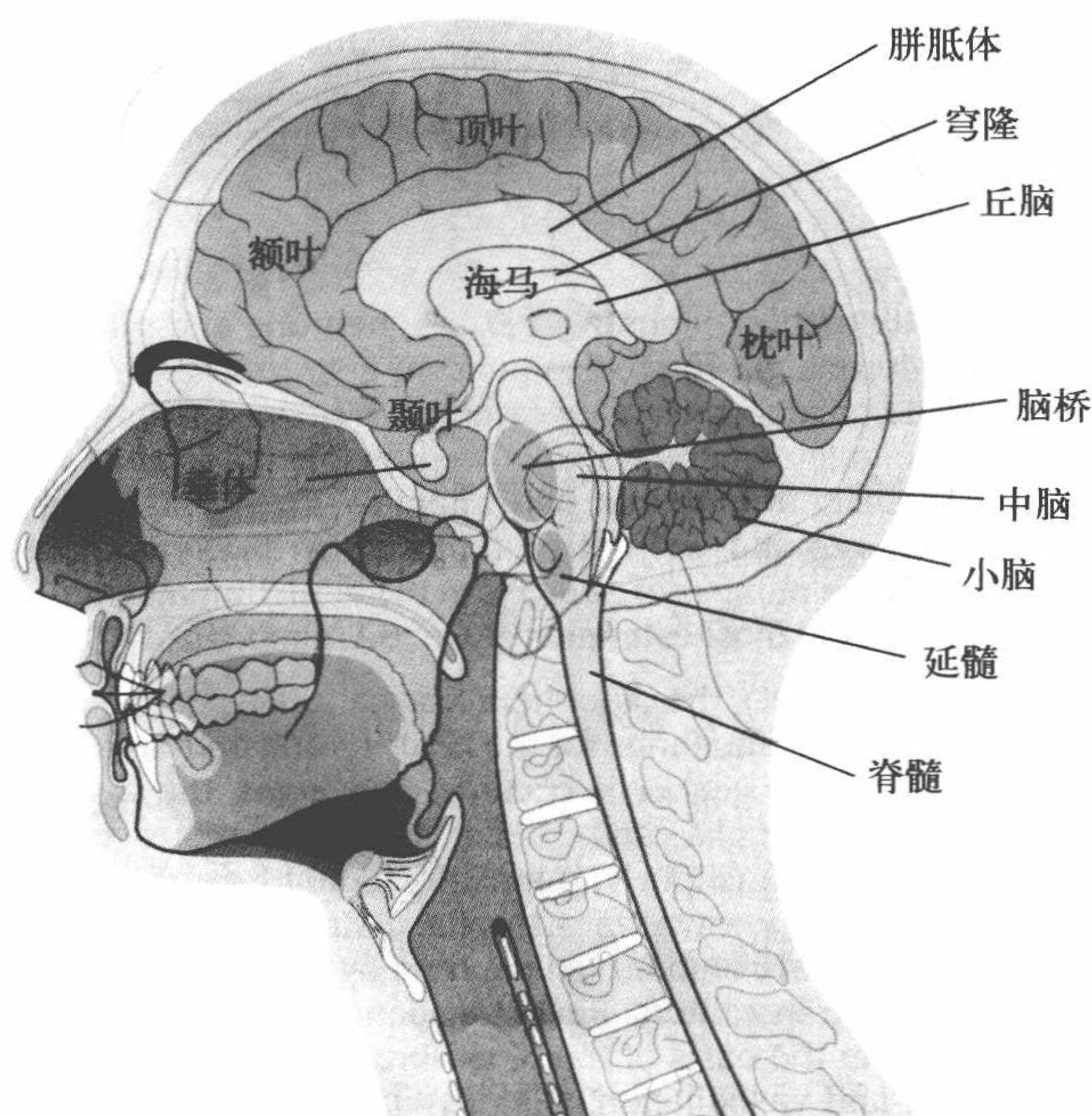


图 9.6　人类大脑中易受衰老影响的结构。

脑组织内主要包含两种细胞，即神经元和**胶质细胞**（glial cell）。大脑的神经元一般在特定的位置行使特定的功能，一旦形成，便不能被替换。也就是说，大脑神经元

是终末分化的细胞。终末分化的原则，保证了每个神经元执行它最初被设计执行的任务，而不会被其他类型的神经元替换。尽管存在个体差异，但多数研究估计大脑中神经元的总数达到 1×10^{12} 个。

大脑中的另外一类细胞，即胶质细胞，为神经元提供支持和维护，其与神经元数目的比例约为 10 ： 1。胶质细胞以两种主要的形式出现，即**神经胶质细胞**（neuroglia）和**小胶质细胞**（microglia）。神经胶质细胞依据其功能又可以分为多种类型，其中数量最多的一种是星形胶质细胞。星形胶质细胞的功能是通过调节离子浓度和回收神经递质以维持神经元的正常细胞外环境。最近的研究表明，星形胶质细胞也可以通过调节血管收缩和舒张以建立血脑屏障。另外一种神经胶质细胞，即少突胶质细胞，其主要功能是产生髓鞘。髓鞘覆盖在轴突上，通过提供绝缘性以提高轴突的导电能力。

表 9.1　人类大脑的结构及其可能与老年疾病相关的功能

结构	功能
皮层（大脑）	
额叶	逻辑思维、策划、部分语言功能、运动、情感、解决问题
颞叶	感知和识别听觉刺激、记忆、语言
顶叶	运动、定位、识别、感知刺激
枕叶	视觉处理
边缘系统	
下丘脑	温度调节、食物摄入量和渗透压调节、昼夜节律
丘脑	感觉输入和运动活动的处理中心、分配信号到其他大脑中枢
杏仁核	情绪、恐惧、记忆
海马	记忆、学习
内嗅皮层	皮质和海马的交界、记忆
穹窿	记忆中心和下丘脑的交界
基底神经节 / 脑干	
中脑	视觉反射、眼球活动、瞳孔扩大、听觉
脑桥	睡眠和觉醒、各种自主神经功能的中继站、皮质和小脑之间的中继站；包含蓝斑，是产生去甲肾上腺素和调节压力和恐慌的中心
延髓	自主神经功能，脑和脊髓之间的中继站
黑质	皮层和脑干控制自主运动部分的交界；心情，成瘾（可能）
其他结构	
小脑	协调感官知觉和运动控制，微调感官反馈的运动响应

小胶质细胞是一种能够迁移的神经巨噬细胞，具有吞噬作用并能启动炎症反应。虽然小胶质细胞占脑细胞的总数还不到 15%，但它们行使的一个重要功能可能对于衰老来说很重要——它们可以清除受损或无功能的神经元。如果这些细胞不能被及时清除，就会引起许多与衰老相关的神经系统疾病。

除了胶质细胞，大脑还由血脑屏障保护。血脑屏障是机体在循环系统与脑组织之间建立的一种生理性屏障。这一屏障通过调节脑血管的通透性，使得血液内的大分子或颗粒，如细菌等，不能进入脑组织（脑部感染十分罕见）。改变脑血管通透性的结构称为紧密连接，它可以通过增加脑血管内皮细胞之间的接触而降低物质穿透血管壁进行扩散的空间。最近的研究证据表明，血脑屏障的异常可能与阿尔茨海默病相关。

与年龄有关的中枢神经系统疾病：阿尔茨海默病和帕金森病

相比其他器官，目前科学家对于大脑的运行机理仅有初步的了解，对于衰老如何影响大脑的功能就知道的更少。然而，我们已知的是，健康人的大脑似乎保留着一些重要功能，并且其结构在成年后变化甚微。在一些脑结构存在变化的病例中，年龄相关性功能异常的程度及其发生的部位在不同个体之间存在明显的差异。因此，年龄相关的脑功能退行不容易进行归纳和演绎。此外，虽然与年龄有关的大脑改变并不显著，但却有进展为严重的神经系统疾病的可能。

在本节中，我们将主要讨论两种年龄相关的中枢神经系统疾病——阿尔茨海默病和帕金森病（由于对于年龄相关性外周神经系统疾病的了解很少，这里将不作讨论）。

衰老大脑的结构和神经传递变化很小

研究表明，大部分老年人大脑的结构变化很小。而且，这些变化的程度和部位差异很大。此外，衰老大脑建立新的神经连接的能力（即**神经可塑性**，**neuroplasticity**）依旧很强。利用磁共振成像技术，研究人员发现衰老大脑的体积仅有小幅变化。大脑并未随衰老萎缩与以下两个现象一致：①神经元的数量在成年后保持不变；②胶质细胞形成随着年龄的增长稍有增加（这一过程被称为胶质增生）。在有些病例中发现神经细胞的数量有所减少，但也仅限于特定的脑部结构，如海马、蓝斑核和小脑。年龄相关性神经元丢失与大脑功能退行之间的关系还不甚明了，因为微量的神经元丢失并不一定导致功能的减弱。

神经传递系统的结构性指标，如突触密度、突触大小，以及突触间隙的体积等，随年龄发生的变化也十分微小。尽管在老年人中大规模检测这些指标十分困难，而且大多数关于后生殖期突触质量下降的报道都来自于大脑尸检的结果，但是研究显示，除了海马部位的突触存在变化之外，其他脑部结构几乎没有变化。此外，也没有发现因突触质量变化引起的脑功能退行。

目前的证据也表明，神经递质，如乙酰胆碱、去甲肾上腺素、肾上腺素和多巴胺的浓度，并不随年龄的增长出现显著的减少。当然，现有的技术手段是通过检测血液和尿液中的神经递质的含量测定的，因此只能间接地对大规模的人群进行研究。研究者们也在不断引入新的检测技术，如采用标记的探针与成像技术相结合的方法，然而由于观察的人群太小而难以得出明确的结论。

衰老的大脑存在淀粉样斑块和神经原纤维缠结

衰老的大脑清除受损蛋白质的能力有所减弱，这导致可能有毒的复合物的积累。两种具有神经毒性的复合物，即**淀粉样斑块**（amyloid plaque）和**神经原纤维缠结**（neurofibrillary tangle），已被确定为神经系统疾病，如阿尔茨海默病和帕金森病的致病前体（图 9.7）。然而，这些化合物在衰老但健康的大脑内的聚积似乎并不会对脑功能产生明显的影响。只有约 10% ~ 20%的老年人，会由于这两种复合物的积累，出现大脑从正常衰老转化为明显的神经系统疾病的现象。

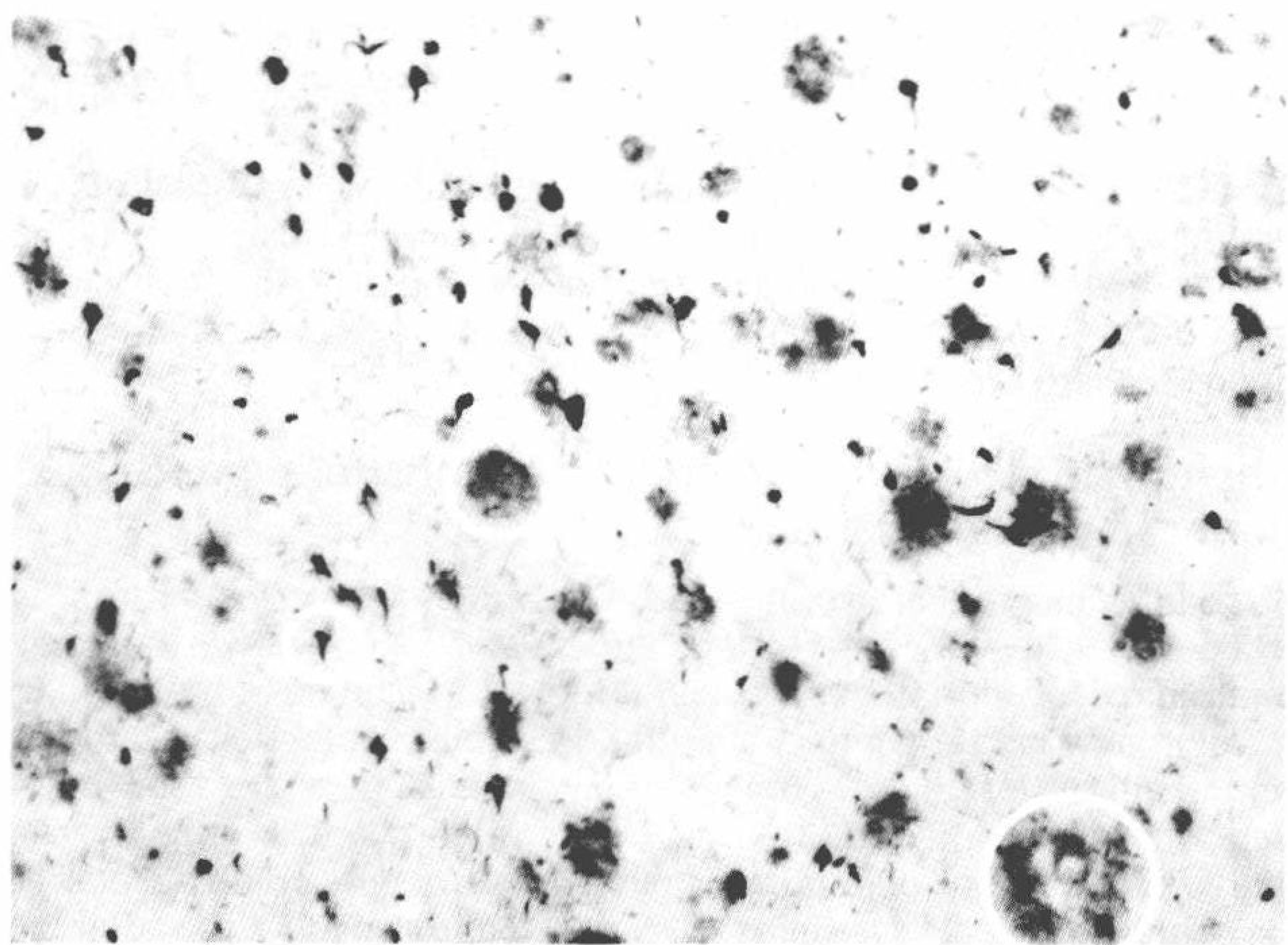


图 9.7 阿尔茨海默病患者脑组织中的淀粉样斑块（大圆圈）和神经原纤维缠结（小圆圈）。（摘自 E.G. McGeer and P.L. McGeer, *Mol. Interv.* 1:22-29, 2001. With permission from American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.）

150 多年前，现代病理学之父鲁道夫•魏尔啸发现，老年人大脑中积累有淀粉样化合物状的“蜡状物质”。他将这种物质命名为淀粉样蛋白（实际上淀粉样蛋白的结构与糖类无关，但这一名称一直沿用至今）。此后的 130 年里，科学家们针对淀粉样斑块开展了更多、更为详细的研究。到了 1984 年，形成淀粉样斑块的 Aβ 蛋白的氨基酸序列被阐明（此处 β 指的是其二级结构为 β 折叠，是一种由氢键形成的稳定结构，如图 9.8 所示）。淀粉样纤维（斑块）是由几个 Aβ 蛋白互相缠绕形成的高度难溶的分子，其在脑组织内的积累是人类衰老的一个正常现象。

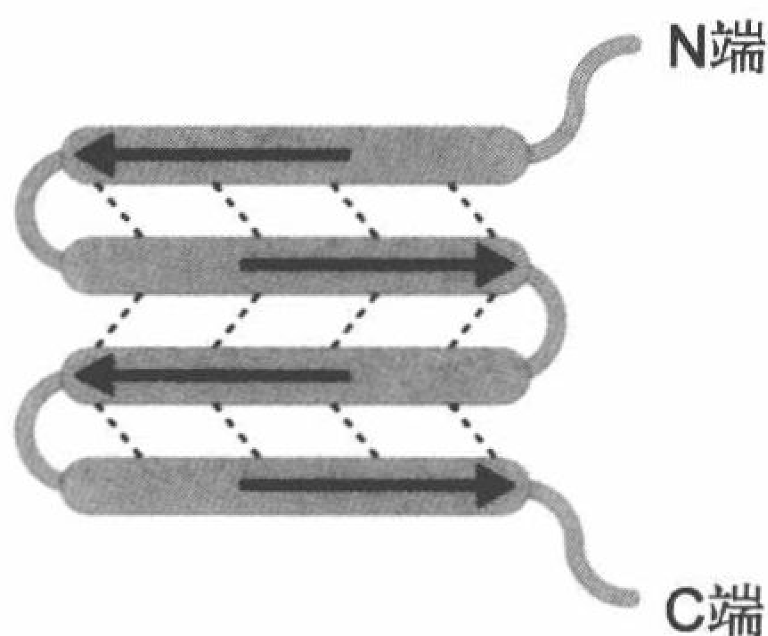


图 9.8 蛋白质的 β 折叠二级结构。箭头指示氨基酸序列的方向（从 N 端到 C 端），虚线表示将不同折叠连接在一起的氢键。注意氢键的反式平行排列方式，这种构型使 β 折叠结构更为稳定。

Aβ 蛋白氨基酸序列的分析促使科学家们发现了编码该蛋白的基因。该基因位于

21 号染色体，编码**淀粉样前体蛋白**（amyloid precursor protein，APP）。APP 含有一个大的亲水性胞外结构域、由 23 个氨基酸构成的跨膜结构域和一个小的胞内结构域。APP 在神经和非神经组织内均有表达。虽然其功能还需要进一步研究，但目前的生理研究表明，APP 能够支持树突和突触的生长，抑制血小板活化，此外还可能起铜转运蛋白的作用。

APP 在神经组织内的翻译发生在内质网中，在被转运到细胞膜的过程中进行翻译后修饰。APP 在细胞膜上的加工有两条通路(图 9.9)。第一种是非淀粉样通路(α 通路)，能够产生 3 kDa 的 p3 蛋白。该蛋白质的功能和代谢目前都还不清楚。另外一种是淀粉样通路（β 通路），可以产生 Aβ 蛋白。细胞内存在的分泌酶决定了 APP 在细胞膜上通过哪条通路进行加工。非神经组织主要表达 α-分泌酶，使得细胞可以产生无毒性的 p3 蛋白。在神经组织中，β-分泌酶（又称为 β-site APP cleavage enzyme 1，BACE1）占优势，导致有潜在神经毒性的 Aβ 蛋白的形成。

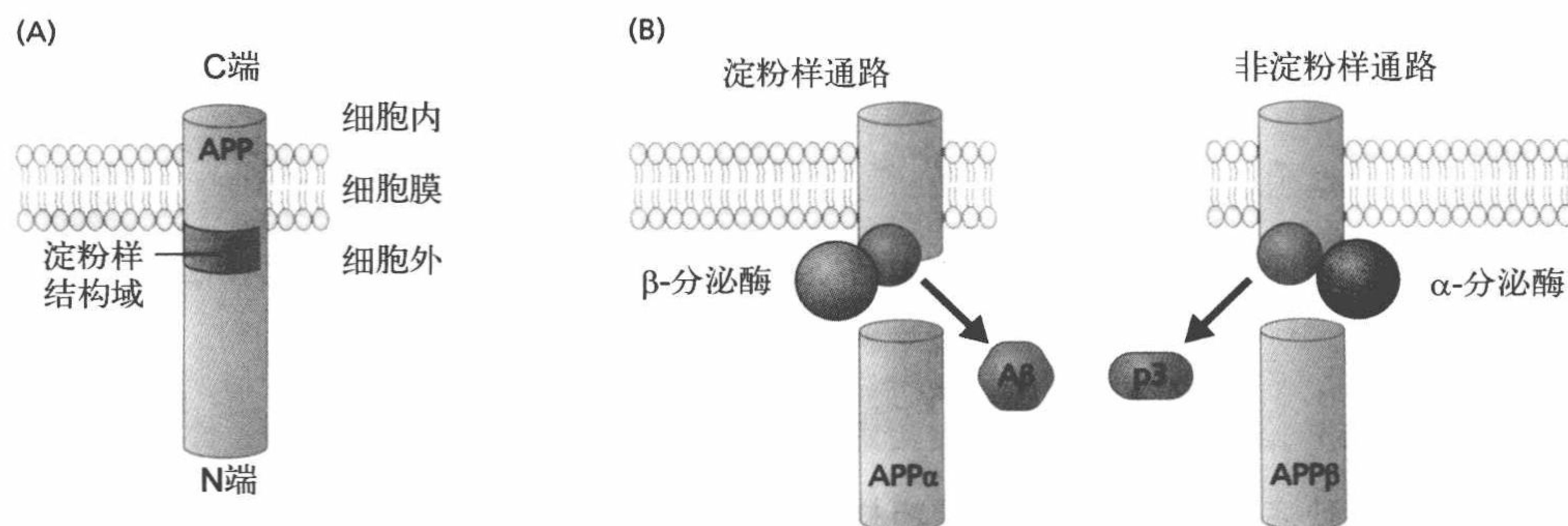


图 9.9　淀粉样前体蛋白与 Aβ 蛋白的形成。（A）含有淀粉样蛋白结构域（40 ~ 42 个氨基酸残基）的 APP 主要部分位于细胞膜外，跨细胞膜部分为一个小的疏水性区域。（B）β-分泌酶主要存在于神经组织，能够在 APP 淀粉样结构域的正下方将其裂解，从而形成一个小的膜内蛋白。该膜内蛋白经进一步加工形成 Aβ 蛋白。另一种通常在非神经组织中表达的酶——α-分泌酶，则催化无毒性的 p3 蛋白的形成。

神经组织中 Aβ 蛋白的产生会导致淀粉样斑块的形成。淀粉样斑块具有高度难溶的结构，不存在任何的分解代谢途径（图 9.10）。由 Aβ 蛋白形成淀粉样斑块的具体途径还未被阐明，尽管一个一般性理论已显现雏形。研究者认为 Aβ 蛋白依次通过形成二聚物、四聚物及长寡聚合物的方式聚合。寡聚合物形成一个堆叠构象（被称为 β-交叉形成），从而形成纤维。多条纤维聚集在一起，最终形成斑块。但研究者们尚未发现催化 Aβ 蛋白聚合的酶，提示这一聚合过程可能不依赖酶催化，仅依靠丰度的增加。人们最开始仅在细胞外基质内发现 Aβ 淀粉样斑块，说明其是由膜上的 APP 加工而来的。但最近的研究显示，在细胞内高尔基体和内质网中也存在低水平的淀粉样斑块。

到目前为止，我们对于 Aβ 蛋白如何形成淀粉样斑块并不十分清楚，显示该蛋白质可能采用某种独特的机制形成聚集体。在生物学系统中蛋白聚集体的形成并不遵循特定的规则，大多数情况下是蛋白质——在这里是 Aβ 蛋白——前体异常折叠的结果。一般来说，细胞耗费相当多的能量，以确保蛋白质在折叠过程中不出现错误，也不依

赖于其他蛋白质。对于确保蛋白质结构 - 功能之间的关系来说，这是一个十分关键的控制机制。一些细胞内的蛋白质——很多是分子伴侣家族的成员——可以通过抑制聚集体的形成，或者标记形成聚集体的蛋白使之降解，来确保蛋白质的正确折叠。Aβ 蛋白则没有相对应的分子伴侣，导致其形成的聚集物——淀粉样斑块——无法通过蛋白水解而降解。

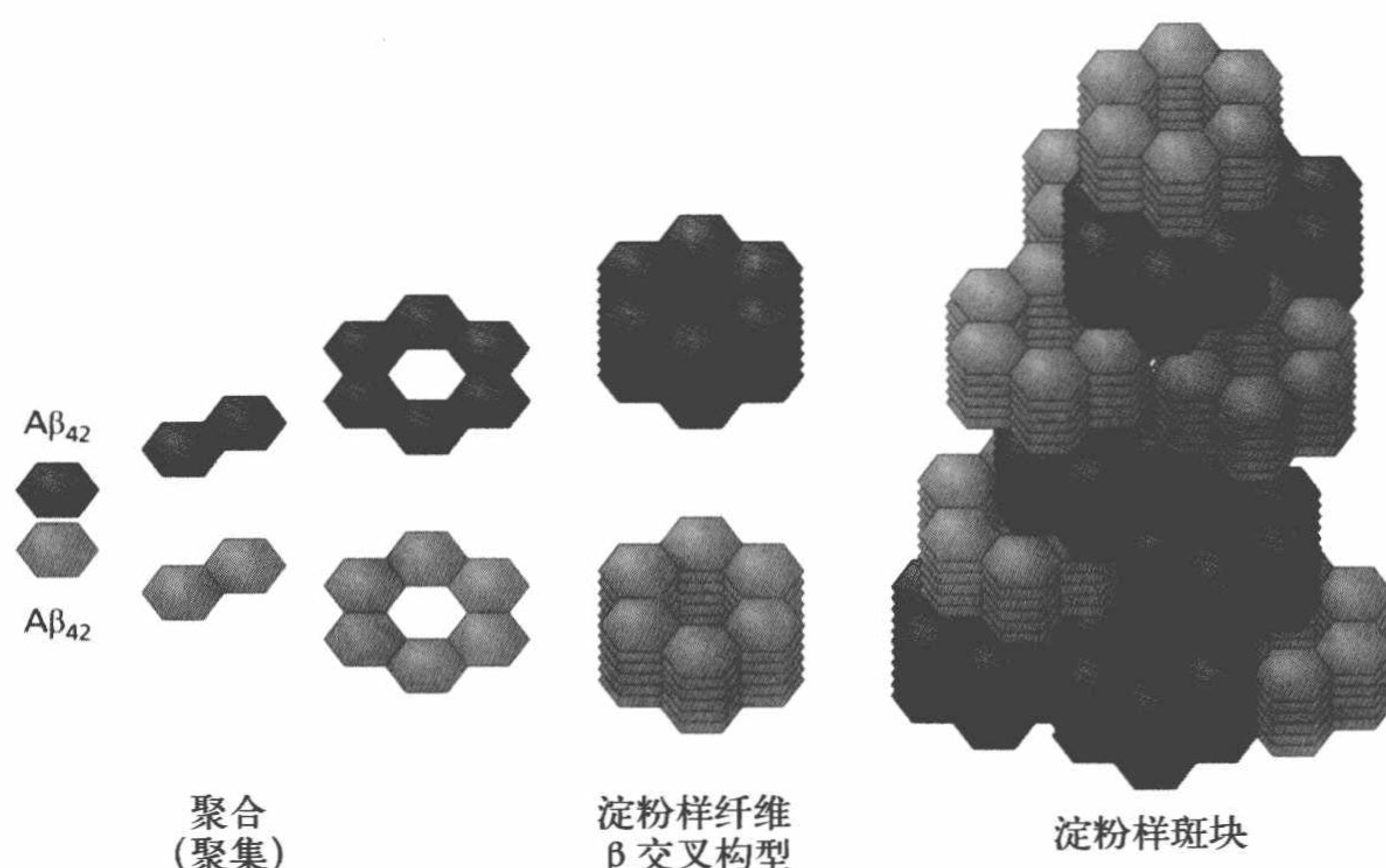


图 9.10 淀粉样蛋白斑的形成。从左到右依次为：在高浓度时，APP 复合物剪切后形成的 $A\beta_{42}$ 蛋白（见图 9.9）通过序列聚合形成聚集体。聚合过程导致了具有 β- 交叉构型的原纤维的形成，这种结构可以抵抗蛋白水解。进一步聚集形成了堆叠构型的淀粉样斑块。

神经原纤维缠结是一种在脑细胞内发现的不溶性纤维。**细胞骨架**（cytoskeleton）的**微管**（microtubule）在引导细胞器或蛋白质从细胞体到轴突的运输和定位过程中起着重要的作用。在正常条件下，tau 蛋白结合于微管，从而增强了细胞微管结构的稳定性（图 9.11）。tau 蛋白支持蛋白的作用依赖于其磷酸化的水平，该过程受到多种蛋白激酶和磷酸酶的共同调控。正常情况下，每摩尔 tau 蛋白含有 2 ～ 3 mol 磷酸基团。然而，组织学研究表明，在健康老年人的脑组织中含有低浓度的、4 ～ 5 倍于正常水平磷酸化的 tau 蛋白。过度磷酸化的 tau 蛋白会降低微管的完整性，增加神经退行的风险，并导致神经原纤维缠结的形成。

在显微镜下观察可以发现，过度磷酸化的 tau 蛋白在体内聚集，形成**双螺旋纤丝**（paired helical fibril，PHF）。双螺旋纤丝的进一步聚合，导致微管结构的分解，以及细胞内运输的破坏。接下来，维持神经元完整性的重要细胞器崩解，进而引起细胞退行和功能的丧失。最终，PHF 完全替代了微管网络，从而导致神经元彻底退行。

PHF 极其难溶，也不能被小胶质细胞降解，因此会一直存在于大脑细胞外基质中。这种缠结对于脑功能的影响目前还有争议。一种理论认为，缠结是惰性的，并不会对大脑细胞产生影响，只是与年龄相关的神经元退化的终末过程；另外一些理论认为，缠结对健康的神经元有毒性，可以促使其产生更多的 PHF。

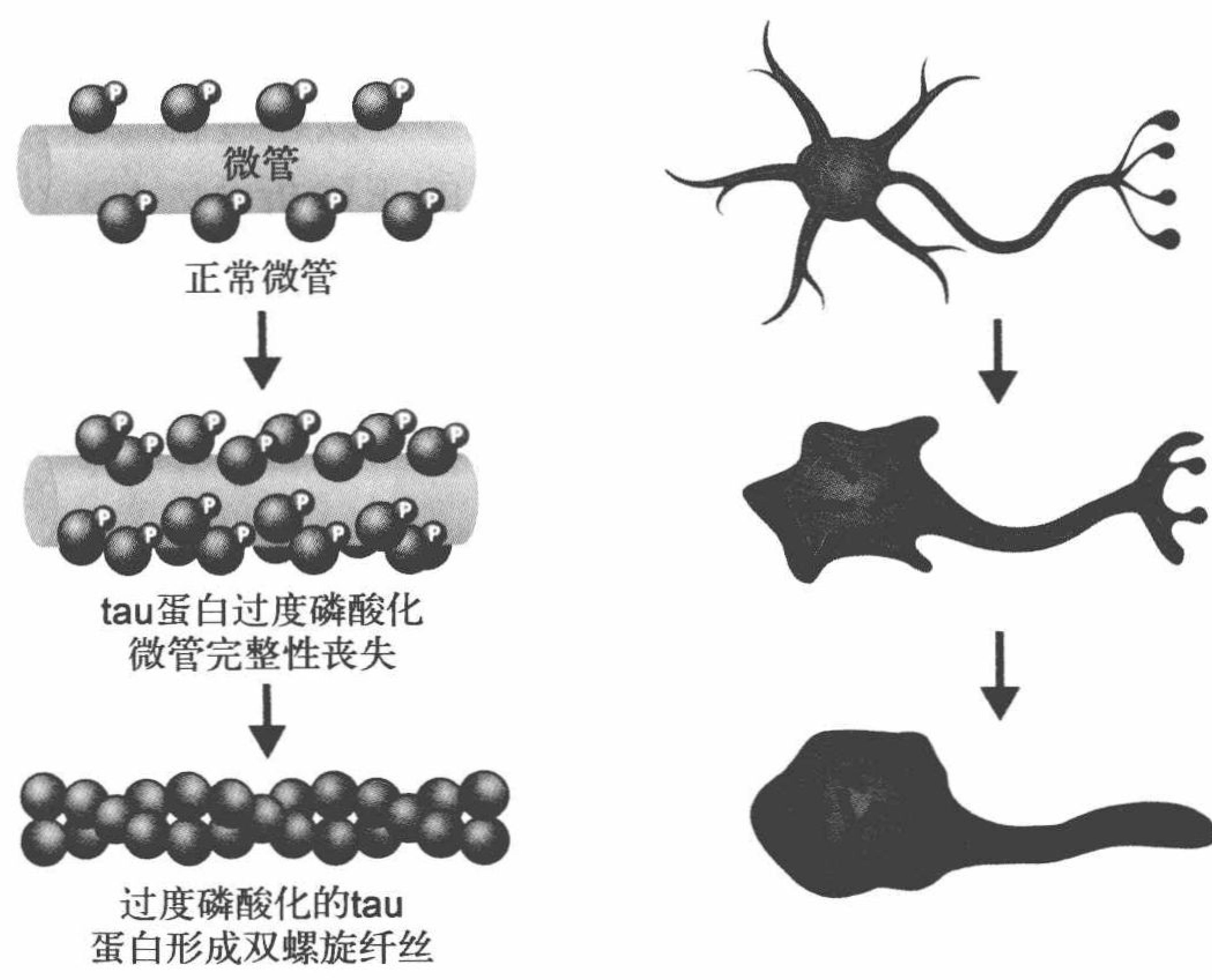


图 9.11 双螺旋纤丝导致了神经纤维缠结和神经退行的发生。细胞骨架微管的完整性是由微管相关蛋白保持的，如这里显示的 tau 蛋白。tau 蛋白结合到微管表面，并通过激酶 / 磷酸酶的磷酸化 / 去磷酸化作用发挥其功能。如果 tau 蛋白过磷酸化，微管就会失去完整性，从而导致神经退行。过磷酸化的 tau 蛋白会聚集形成不溶性的结构，称为双螺旋纤丝，它们是神经原纤维缠结的主要成分。

阿尔茨海默病是一种与年龄相关的、不可逆转的神经系统疾病

阿尔茨海默病以 Alois Alzheimer (1864—1915) 的名字命名，是一种与年龄相关的，引起记忆、思维和行为出现问题的痴呆症。阿尔茨海默病主要分为三类：早发性、迟发性和家族性。早发性阿尔茨海默病比较罕见，发病年龄通常低于 65 岁。在大多数情况下，患病人群在 40 ～ 50 岁之间，并患有唐氏综合征（一种由 21 号染色体异常导致的疾病）。早发性阿尔茨海默病比另外两种类型发病要快，并且会产生迟发性没有的大脑异常。迟发性阿尔茨海默病是最为常见的类型（占全部阿尔茨海默病的 80% ～ 90%），通常发病年龄大于 65 岁（表 9.2）。这种疾病与遗传是否相关目前还没有定论，但大多数流行病学研究显示，该疾病并没有显著的家族遗传性。相反，家族性阿尔茨海默病与遗传密切相关，尽管其发病率还不到全部阿尔茨海默病的 5%。这种疾病通常发生在 40 多岁的人群，与该型疾病发生相关的基因定位于 1、14 和 21 号染色体上。

表 9.2 美国 2002 ～ 2005 年迟发性阿尔茨海默病的估计数量

年龄组	总数	男性	女性
71 ～ 79 岁	332 000 (2.32)	148 000 (2.30)	184 000 (2.33)
80 ～ 89 岁	1 493 000 (18.1)	409 000 (12.33)	1 084 000 (21.34)
≥ 90 岁	558 000 (29.7)	190 000 (33.89)	368 000 (28.15)
总数（≥ 71 岁）	2 383 000 (9.7)	747 000 (7.05)	1 636 000 (11.48)

数据来源：B.L. Plassman, K.M. Langa, G.G. Fisher et al., *Neuroepidemiology* 29:125-132, 2007.

注：括号中的数值是该年龄组中患有阿尔茨海默病的人数占该组总人口的百分比。平均诊断年龄为 75 岁；诊断后平均生存时间为 10 年；预计每年照顾阿尔茨海默病患者的的费用为 5 亿～ 10 亿美元；预计每年每个阿尔茨海默病个体的花费为 1000 ～ 36 000 美元；2040 年阿尔茨海默病的患者预计为 6 百万～ 7 百万人。

这三种类型阿尔茨海默病的主要特征是相同的，并且已经被广泛阐明。但其发病原因似乎有所不同，并且仍然不太明确。前面提到，1、14 和 21 号染色体上的基因突变被证明与阿尔茨海默病相关，但也仅限于家族性阿尔茨海默病。这些基因突变都与 APP 的加工相关，并且可能导致淀粉样斑块的形成。对于迟发性阿尔茨海默病，没有证据表明遗传因素或家族史与其相关。但是，位于 19 号染色体上的一个单核苷酸多态(polymorphism)，被证明会增加罹患阿尔茨海默病的风险。也有研究表明，炎症、氧化应激，以及神经递质合成被破坏也可能是阿尔茨海默病发生的原因。但是，还没有充分的证据支持这些可能的原因与阿尔茨海默病之间存在直接的联系，因此在这里我们不作深入讨论。

阿尔茨海默病的发病部位由内嗅皮层逐渐进展到皮层

所有类型的阿尔茨海默病都有着类似的症状和病理特征（图 9.12）。早期或临床前病理症状起始于海马底部的内嗅皮层，该结构负责大脑皮层与海马之间的联系。有些研究认为，临床前病理改变可能在出现明显症状的 10 ～ 15 年以前就已经开始。在这一过程中，海马会出现一定的功能丧失，导致轻度记忆力衰退，但很难察觉。一般是在临床症状出现之后，在医生的问诊下才能回忆起来。随着病情进展到轻度或临床阶段，额叶、颞叶和枕叶皮层逐渐萎缩。在这一阶段出现的症状反映了大脑皮层的变化(表 9.1)。具体来说，神经元在大脑皮质区的功能缺失会导致语言技能的下降（颞叶）、推理能力的轻微下降（额叶），以及幻觉（枕叶）。患者也可能出现昼夜节律的改变，导致日夜颠倒，白天睡觉，夜晚清醒。随着阿尔茨海默病进展到晚期，患者的这种昼夜颠倒的现象会消失。在疾病的早期，患者对自己的性格和周围世界的感知能力逐渐下降。淀粉样斑块和神经原纤维缠结会逐渐扩散到脑干，影响自主神经功能。特别是位于脑桥的蓝斑受到影响，导致调节压力和恐惧能力的下降。

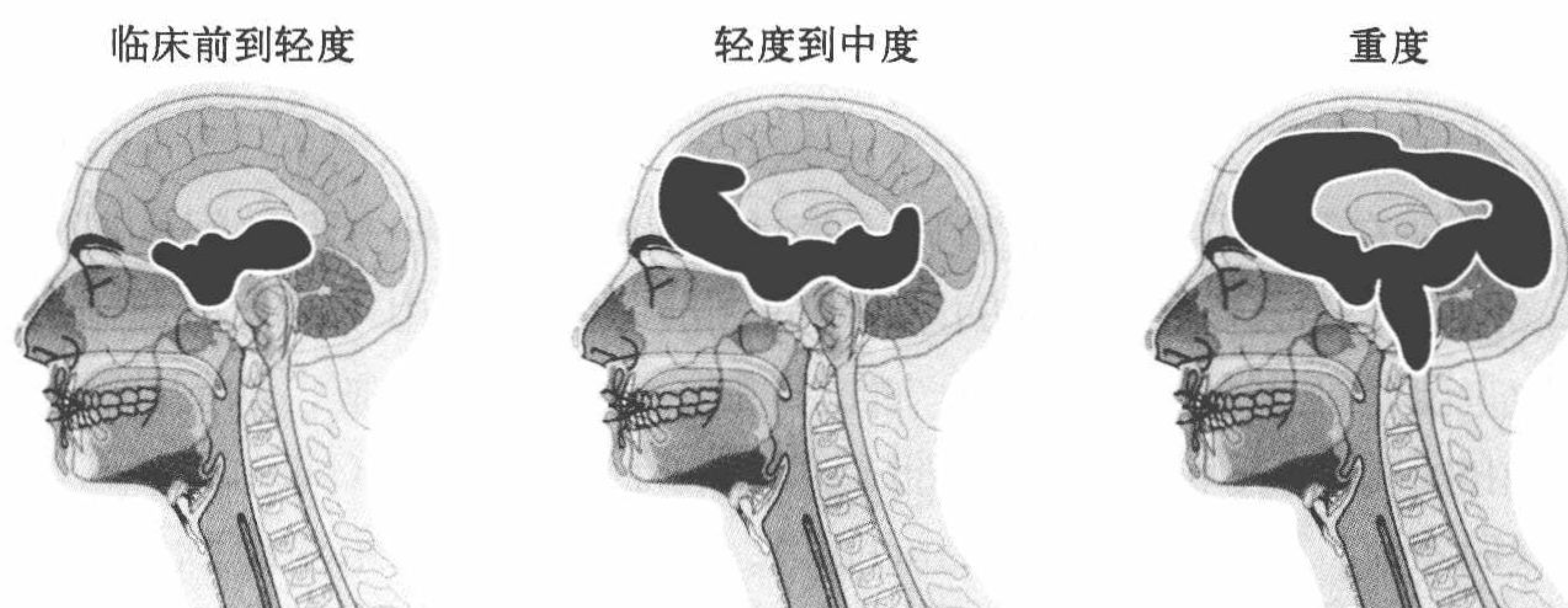


图 9.12　阿尔茨海默病从临床前到重度的进展过程。阿尔茨海默病开始时十分轻微，没有明显症状，主要是海马底部的内嗅皮层出现病理改变。随着进展为中度，海马明显萎缩，神经原纤维缠结和淀粉样斑块开始出现在皮层，上脑干区域在这一阶段也会受到影响。在阿尔茨海默病末期，大部分皮层出现病理改变，并进一步扩散到延髓的自主神经中枢，造成呼吸困难。许多阿尔茨海默病患者会死于肺炎或心脏衰竭。

在阿尔茨海默病的末期，也称为**痴呆阶段**（demented stage），海马的尺寸只有正常大脑的一半左右，导致记忆力完全丧失。而皮层神经的严重退化会导致语言障碍或无法理解任何形式的沟通。患者会失去所有的自我感觉，并且小脑萎缩，无法控制自身的动作，因此只能卧床。在死亡前的 2 ～ 3 个月，疾病扩散到延髓，从而影响患者基本的自主功能，如大小便控制、心率、吞咽和呼吸等。患者由于无法正常呼吸并排出肺部的聚积物，往往会出现肺炎而死亡。

载脂蛋白 Eε4 等位基因上的遗传变异是迟发性阿尔茨海默病的危险因素

尽管对于阿尔茨海默病的病因并不十分清楚，但研究发现，位于**载脂蛋白 E**（apolipoprotein E，ApoE）基因上的一个遗传变异在迟发性阿尔茨海默病人群中的分布频率显著高于正常对照人群。*ApoE* 基因定位于 19 号染色体，有三种常见的等位基因，即 ε2（阿尔茨海默病保护型）、ε3（白人中的常见基因型）和 ε4（阿尔茨海默病风险型）。ApoE 蛋白主要在肝脏中合成，最初认为其功能与胆固醇在血液中的运输相关（这对心血管系统健康的重要性将在本章后面讨论）。在大脑中，ApoE 在星型胶质细胞和小胶质细胞内表达，并作为细胞外的脂质载体，在维持微血管正常功能方面发挥作用。

约 40% ～ 60% 至少携带 1 个拷贝 ε4 等位基因的个体会罹患迟发性阿尔茨海默病。也就是说，ε4 基因型并不导致阿尔茨海默病，而是增加患病的风险，并且患病风险的增加与携带 ε4 等位基因的拷贝数相关。与非携带者相比，携带一个拷贝 ε4 等位基因的个体其患病风险增加 30%。如果从父母分别继承了 1 个 ε4 拷贝，则这个人有 50% ～ 60% 的可能患阿尔茨海默病。相比正常人群中只有约 9% 的个体会罹患阿尔茨海默病，ε4 等位基因导致的这种高风险还是十分显著的。ApoE 在阿尔茨海默病中起作用的生化机理仍然是个未解之迷。

靶向神经传递，防止淀粉样斑块形成和促使淀粉样斑块降解是治疗阿尔茨海默病的主要方法

总体来说，现在用于阿尔茨海默病治疗的药物主要是在一段时间内帮助患者延缓症状的恶化，但并不能真正治疗或防止病情的进展。目前，用于治疗轻度和中度阿尔茨海默病的药物主要是胆碱酯酶抑制剂，通过抑制乙酰胆碱的降解，从而达到缓解记忆和认知能力下降的目的。三种最主要的胆碱酯酶抑制剂分别是 Galantamine（Razadyne）、Rivastigmine（Exelon）和 Donepezil（Aricept®）。但是，由于阿尔茨海默病患者合成乙酰胆碱的能力会逐渐下降，胆碱酯酶抑制剂也只能在有限的时间内缓解症状。对于中度到重度阿尔茨海默病，主要的治疗药物是 Memantine (Namenda®)。Memantine 改善患者症状的机理还不十分清楚，目前知道的是，它可以预防谷氨酸在突触间隙的积累。谷氨酸是一种与认知相关的神经递质，当其浓度过高时会对神经元产生毒性。

目前对于阿尔茨海默病治疗的研究，主要集中在如何预防蛋白聚集物的形成，以及如何将其降解。有一种假说认为，淀粉样斑块的形成可能与免疫功能的异常有关。

为了检验这一假说，研究人员给过表达 Aβ 蛋白并形成斑块的转基因小鼠注射抗 Aβ 蛋白的抗体，结果显示，与安慰剂组相比，抗体治疗组小鼠的斑块明显减少。采用类似方案的临床试验目前正在进行当中。

最新的一些研究将阿尔茨海默病的两个重要的问题联系到了一起：①随着大脑的衰老，所有人都会有一定程度的淀粉样斑块的形成，但为什么只有很少一部分人出现了与阿尔茨海默病相关的大面积淀粉样斑块的积累？② *APOEε4*（*APOE4*）增加阿尔茨海默病患病风险的机理究竟是什么？这些问题的答案可能存在于血脑屏障的异常之中。前面我们提到过，血脑屏障可以通过阻止大分子物质的进入而对大脑起保护作用。同时，我们也知道，*APOE* 基因最常见的 ε2 等位基因表达的蛋白质可以维持血管的稳态，但 ε4 等位基因表达的蛋白质可能损伤毛细血管。在此基础上，研究者们发现，过表达 *APOE4* 与过表达 *APOE2* 的转基因小鼠相比，其脑内形成血脑屏障紧密连接的细胞受损明显。这种损伤可能导致紧密连接出现缝隙，从而使得大分子物质（如 Aβ 蛋白）能够穿透血脑屏障。如果是真实的，这些结果似乎可以解开为何阿尔茨海默病患者脑部有大量的淀粉样斑块积累的谜团。最重要的是，该研究发现转基因小鼠 *APOE4* 基因的蛋白产物对于药物治疗敏感，提示对于患者也可以采用类似的疗法。

帕金森病与多巴胺能神经元的退行有关

帕金森病是一种年龄相关的运动系统失常疾病，主要发病群体是 50 岁以上的人群。帕金森病的主要症状是手、胳膊、腿、下巴和面部的震颤或颤抖，以及**运动迟缓**（bradykinesia）、肌肉僵硬和姿势不稳等，主要的病因是脑部基底神经节黑质区多巴胺能神经元的退行（图 9.13）。患者常会感到单侧肢体无力或震颤。此外，有些人会有大肌肉群深处的“震颤感”。这种震颤会在情绪激动的时候变得强烈，如性冲动或焦虑时，但随着情绪的平复而恢复到正常的水平。在帕金森病的早期阶段，患者开始不能做出与情绪相对应的面部表情（微笑、皱眉等），同时声音也有微小的变化。这两种现象是由于头颈部的肌肉僵硬和迟缓引起的。在早期帕金森病的后期，患者会出现轻微的驼背，有失去身体平衡的感觉，引起行走困难。

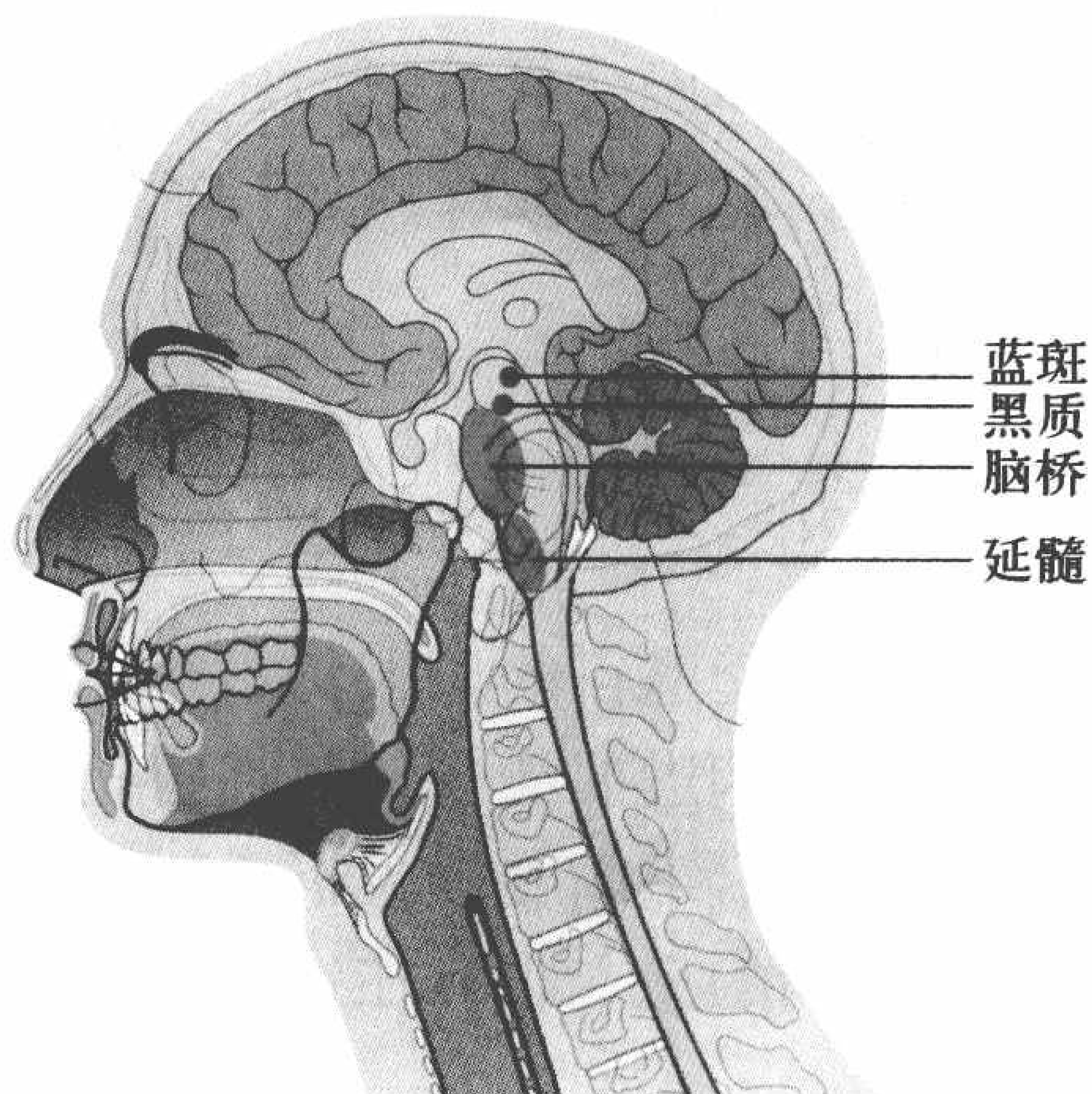


图 9.13　黑质和蓝斑的位置。蓝斑和黑质的位置十分接近。黑质多巴胺合成的减少会导致帕金森病的早期症状。阿尔茨海默病患者常出现蓝斑内去甲肾上腺素能神经元的退行。许多阿尔茨海默病患者会出现帕金森病的症状，同时，许多帕金森病患者最终会患上阿尔茨海默病。

帕金森病进展到中期后，运动功能会进一步受到影响。肌肉僵硬和痉挛会使患者感到疼痛。虽然可以通过服药缓解许多由于黑质中多巴胺能神经元退行引起的症状，但脑干的自主中心内，合成乙酰胆碱和 / 或去甲肾上腺素的能力开始降低。帕金森病患者常出现便秘、唾液形成过多（流口水）、尿失禁及体温调节失常等症状。最后，患者可能会出现昼夜颠倒，即夜晚清醒，白天困倦。

尽管大规模的流行病学研究还没有完成，但从一些小规模人群的研究结果来看，帕金森病发病率在 50 岁以上人群中显著升高。实际上，年龄是目前唯一被广为接受的帕金森病危险因素。50 岁以下帕金森病患者多由家族遗传性罕见突变引起，这些突变主要集中在 1、4 和 6 号染色体上。另外，不同种族或性别的人群罹患帕金森病的风险存在争议。例如，非洲裔美国人的帕金森病发病率在美国最高，但尼日利亚人的发病率却是全世界最低的，提示种族以外的因素可能是导致非洲裔美国人发病率如此之高的原因。帕金森病的发病率也没有显著的性别差异。

增加脑内多巴胺的浓度是治疗帕金森病的主要目标

导致帕金森病的罪魁祸首是多巴胺的减少，但目前没有任何一种疗法能够逆转这一过程。因此，增加脑内多巴胺的浓度，已被证明是缓解帕金森病症状的有效方法，这有两种常用的治疗方案。在疾病早期，许多医生给予患者一类称为多巴胺激动剂的药物，这类药物可以激活神经元中的多巴胺受体。这类药物仅在疾病的早期有效，这时仍有足够的多巴胺能受体或神经元可以被激活。当疾病继续进展，多巴胺能受体也会继续减少，多巴胺激动剂的效果也就大打折扣。在这一阶段，药物治疗的重点就变为如何提高脑内多巴胺的浓度。多巴胺本身并不能透过血脑屏障。**左旋多巴** (levodopa 或 L-Dopa)，一种多巴胺前体，可以通过多巴脱羧酶催化的反应，在脑内转化为多巴胺。这种反应在外周神经系统也存在，从而引起恶心、呕吐等副作用。在大多数情况下，我们同时给予患者左旋多巴，以及仅在外周起作用的多巴脱羧酶抑制剂，即**卡比多巴** (carbidopa)。

尽管左旋多巴与卡比多巴联合用药对于缓解帕金森病症状极为有效，但它也有局限性，并会逐渐显现出副作用。其中最常见的副作用是不自主运动，如面部表情异常、姿态不稳和夸张的咀嚼等。长期服用左旋多巴和卡比多巴会导致低血压、皮疹、抑郁症和睡眠模式的改变。此外，随着帕金森病的进展，多巴胺能受体或神经减少，该类药物会逐渐失去作用。

路易小体是帕金森病的病理标志

导致帕金森病的罪魁祸首，即脑内多巴胺能神经元退行的原因仍不得而知，因此对该病进行早期诊断十分困难。这主要是由于帕金森病进展缓慢，其临床指征也很容易与其他神经系统疾病相混淆。我们在前面提到，脑组织内受损或折叠错误蛋白的积累与衰老及年龄相关疾病的发生密切相关。帕金森病的患者也存在这类蛋白质。这些

被称为**路易小体**（Lewy body）的蛋白质，是在神经元细胞质中出现的难溶性的纤维蛋白聚集物。尽管在正常老年人大脑中也有路易小体的存在，但它们在黑质和蓝斑中的积累仍然是该病最主要的病理标志。路易小体的主要成分是两种维持蛋白质结构的蛋白，即**泛素**（ubiquitin）和 **α-synuclein**。泛素是一个小的热激蛋白（76 个氨基酸），其功能是结合错误折叠或损伤的蛋白质从而使之被降解。α-synuclein 蛋白的确切功能尚不清楚，但多数学者认为，这种蛋白质对于维持和调控突触末端的多巴胺囊泡起着重要的作用。如果该蛋白质不能被降解，α-synuclein 由特定氨基酸残基组成的 β 折叠构象也会促进 β 折叠聚集物的形成，而这种聚集物正是路易小体的基本组成成分。正如阿尔茨海默病中淀粉样斑块的累积一样，路易小体在帕金森病患者中的积累并不诱发疾病，而是由疾病引发的。

多个基因与早发性帕金森病相关

早发性帕金森病患者的发病年龄一般不到 50 岁，占总患病人数的不到 1%。该病与家族史和一些基因的突变直接相关。目前，已发现多个与早发性帕金森病相关的突变位点，其中，人们对路易小体组成蛋白相关的基因更感兴趣，如泛素通路相关的基因（6 号染色体的 *Parkin* 基因）和 α-synuclein（4 号染色体）。*Parkin* 基因的蛋白产物是泛素连接酶的主要成分，负责将泛素添加到其他蛋白质上。该基因的突变会破坏蛋白质正常的降解通路，从而形成由错误折叠或损伤蛋白组成的聚集体。值得一提的是，帕金森病患者脑内存在明显的路易小体蛋白聚集物，但在 *Parkin* 基因突变的患者神经元中却没有该聚集物。另外，现在的研究表明，*Parkin* 基因突变会导致线粒体功能异常和过多活性氧自由基的产生，从而导致细胞死亡。

在不考虑突变类型的情况下，约有 50% 的早发性帕金森病患者归因于 *Parkin* 或 α-synuclein 基因的突变。但是，对于占患病人数 99% 以上的迟发性帕金森病来说，这两个基因的突变极为罕见。

增加帕金森病患病风险的因素

目前，还没有发现帕金森病明确的病因，我们仅知道它的发生是遗传和环境多因素作用的结果。一些基因的突变与早发性帕金森病相关，提示我们遗传在其中起作用。而环境因素的作用，最早是在吸毒者中发现的。一些吸毒者在试图合成吗啡类药物哌替啶时，意外地产生了一种神经毒素，即 1- 甲基 -4- 苯基 -1,2,3,6- 四氢吡啶（methyl-phenyl- tetrahydropyridine，MPTP）。MPTP 会选择性破坏黑质及脑干内的多巴胺能神经元。因此，当这些吸毒者使用了这些被误认为哌替啶的药品时，他们实际上产生了一种不可逆的类帕金森病的症状。随后在研究 MPTP 与帕金森病的关系时发现，这种化合物能够抑制线粒体中保护神经元不受氧化损伤的通路。但是，氧化损伤与帕金森病的关系也仅仅停留在关联层面，接触其他增加氧化压力的试剂，如百草枯或高浓度的铁离子和镁离子，也会增加帕金森病的患病风险。

心血管系统

在本节，我们会讨论正常情况下心血管系统支配血流和组织供氧的几个基本的生理特征，因为血流（即氧气供应）不畅是引起许多器官或组织与年龄或疾病相关的功能下降的主要因素。

心血管系统是流体输送的一个封闭系统

心血管系统（cardiovascular system），像所有负责流体输送的封闭系统一样，包括一个中心泵（心脏）和管道（动脉和静脉），能够输送液体到目标结构（细胞）并使之返回泵中。心脏包括两个独立的泵：右侧将含氧量低的血液输送至肺（双侧肺），左侧供给含氧量丰富的血液到身体其他部位（图 9.14）。心脏两侧各包括两个腔，即**心房**（atrium）和**心室**（ventricle）。心房是心室血容量的调节器。右侧心房接收经上腔静脉输入的低含氧量血液，左侧心房则接收经肺静脉输送来的含氧丰富的血。心房与体积更大也更有力的心室通过单向阀连通，即右侧的**三尖瓣**（tricuspid valve）和左侧的二尖瓣（mitral valve）。心室分别通过左侧的**主动脉瓣**（aortic valve）和右侧的**肺动脉瓣**（pulmonary valve）控制血液的输出。

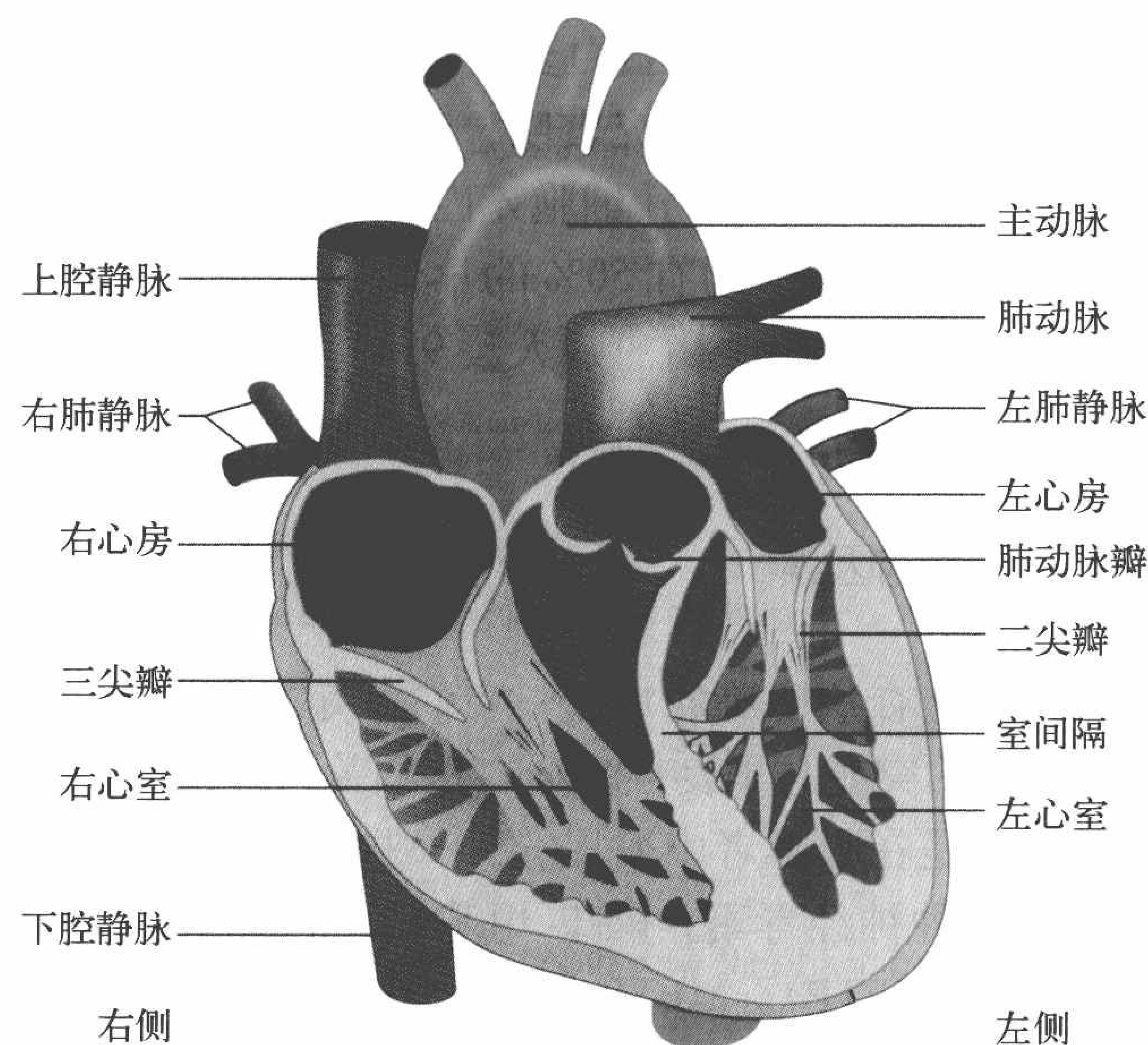


图 9.14　心脏的解剖结构。

循环系统，如心脏一样，包括两个独立但相互连通的系统，即**肺循环**（pulmonary circulation）和**体循环**（systemic circulation）（图 9.15）。离开心脏的血管被称为**动脉**（artery），进入心脏的血管被称为**静脉**（vein）。循环系统的组织方式，使得顺血液流

动的方向，动脉逐渐变细而静脉逐渐变粗。这种组织方式，使得气体在红细胞与组织细胞之间的交换十分有效。在毛细血管（最小的血管）部分，气体通过半渗透壁进行交换。毛细血管的直径仅为一个红细胞的大小，从而使无效腔相对于表面积的比例非常低。

由于动脉具有维持血压并使血液流向组织的作用，其结构要比静脉更为复杂（图 9.16）。动脉有较多的环形平滑肌，当它收缩时会使管腔变窄。当需要升高全身血压或减慢流向四肢的血流时，平滑肌会对来自大脑的神经信号作出反应（如暴露于寒冷的环境，见第 8 章）。静脉不借助于压力使血液回流到心脏，而是通过单向瓣膜保持血液流动。当心脏跳动并排出血液，动脉的压力增加，被称为**收缩压**（systolic pressure），这能够使瓣膜打开并使血液流动。当心脏处于休息状态时，动脉的压力降低，这被称为**舒张压**（diastolic pressure）。这时候瓣膜关闭，血液在静脉中不会倒流。骨骼肌收缩也有助于静脉从心脏以下的组织内“泵”血。老年后，四肢的动脉平滑肌和静脉瓣膜可能会出现异常改变，并导致被称为充血性心脏衰竭的疾病。



图 9.15 体循环和肺循环。红色表示含氧量丰富的血液；蓝色表示低氧血液。

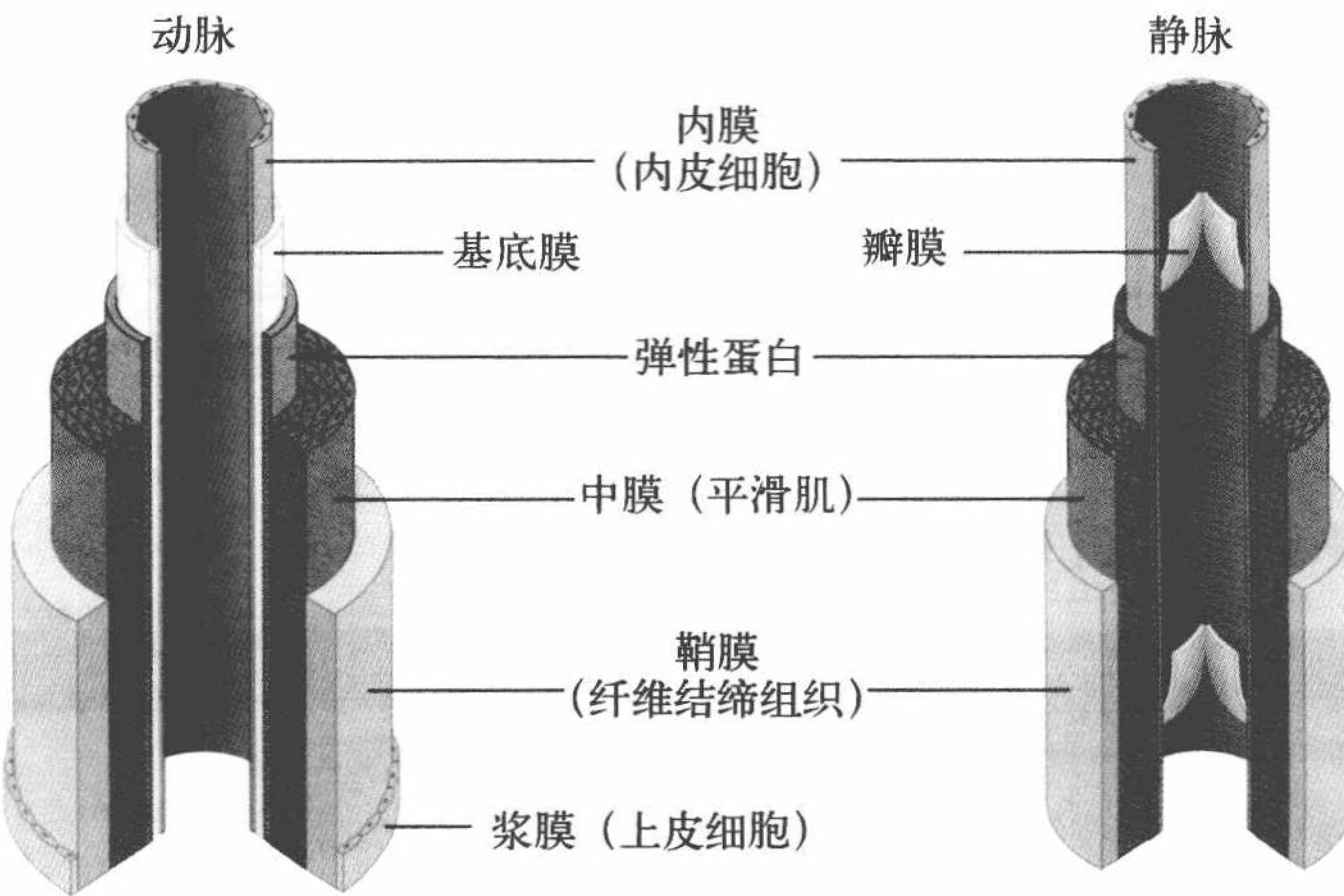


图 9.16 动脉和静脉的解剖图。动脉比静脉含有更多的弹性和结缔组织。这些组织与平滑肌具有两种功能：①使动脉与心脏一起维持血压和血液的流动；②维持血管的结构。结缔组织与静脉平滑肌起维持静脉血管结构的作用。

心脏和动脉都是可兴奋组织

心脏和动脉都利用肌肉组织的收缩来产生压力和液流。像神经组织一样，肌肉组织是一种能够产生动作电位，将收缩从一个肌肉细胞传递到另一个肌肉细胞的可兴奋性组织。心肌必须严格遵循精确的收缩模式才能保持最佳的运行性能。这种模式起始于**心窦**（**窦房结**，sinus node，sinoatrial node）——位于右心房顶部的一小群特化

的细胞，产生动作电位（图 9.17)。动作电位传递到相邻的心肌细胞，并引起右心房和左心房同时收缩。**房室结**（atrioventricular node）接受到放电信号并通过房室束（atrioventricular bundle）传递给房室束支（atrioventricular bundle branch)。经由房室束传递信号，而不是通过心房与心室间心肌纤维的直接接触，会产生约 1/6 s 的延迟。这种延迟能够使心室在收缩前补充血液。心脏组织的收缩——心跳，主要受脑干发出的神经纤维的调控，同时也受到激素如儿茶酚胺的调节。

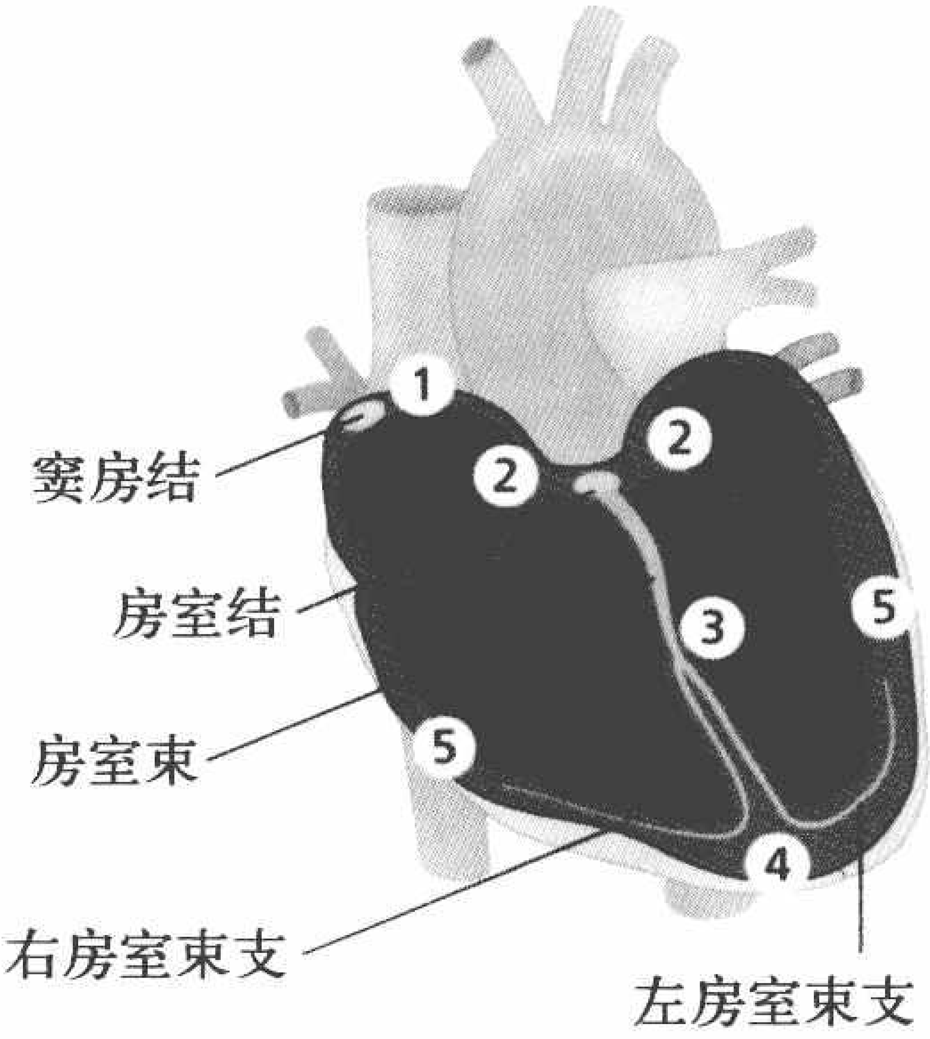


图 9.17 心脏的电传导过程。电传导过程遵循以下程序，它起始于在窦房结形成的动作电位（1)，然后扩散到两个心房并进入房室结（2),动作电位从房室结传播到房室束（3）形成 1/6 s 的延迟，使心室有足够长的时间进行充血。在动作电位从心室的底部（4）传播到心室的顶部（5）后，高速的传输使得所有的纤维几乎在同一时刻收缩。

心肌的收缩是由神经系统控制的，而动脉平滑肌的收缩则是由激素和在局部动脉内出现的信号控制的(表 9.3)。动脉的平滑肌收缩,被称为**血管收缩**(vasoconstriction)，会导致管腔变小。动脉平滑肌松弛，被称为**血管舒张**（vasodilation)，会引起管腔直径变大。在这里，我们以增加代谢活性为例，来说明如何通过协调血管的收缩和舒张，向器官提供所需的血液。当休息时，骨骼肌的动脉处于部分收缩的状态，这时并不需要太多的血液供应。当运动时，肌肉开始收缩，儿茶酚胺被释放出来并结合 α - 肾上腺素能受体，从而引起血管舒张（血供增加)。这种神经内分泌反应只在运动开始时维持数秒到数分钟的时间。随着运动的持续，血管舒张和血流的增加靠另外一些因素维持，如动脉 - 静脉床的低含氧量、细胞呼吸代谢产物在血液内含量的增加等。当运动停止后，一些引起血管收缩的因素，如血压的降低，以及儿茶酚胺结合于 β - 肾上腺素能受体等，能够减少血流量。

表 9.3 一些影响血流的血管收缩和舒张机制

事件	类型	作用
交感神经	神经	血管收缩
一氧化氮	神经	血管舒张
肾上腺素	激素	血管舒张
血管紧张素 II	激素	血管收缩
去甲肾上腺素	神经	血管收缩
氧气水平降低	局部	血管舒张
血压降低	局部	血管收缩
二氧化碳	局部	血管舒张
血钾浓度升高	局部	血管舒张

心脏通过调节输出量控制血流和压力

心脏泵入循环系统含氧量丰富血液的体积被称为**心输出量**（cardiac output）。心输出量可以用**每搏输出量**（stroke volume），即心脏**收缩期**（systole）射出的血液量，以及**心率**（heart rate），即每分钟心跳的次数来计算［式（9.1）］。心输出量等于所有组织血液需求量的总和。也就是说，如果组织需要 100 个单位的血液，那么心脏就会泵出 100 个单位的血液。而组织需要的血液量，由从静脉返回到心脏的血液总量确定（**静脉回流**，venous return）。

$$心输出量 = 每搏输出量 \times 心率 \qquad (9.1)$$

其中，每搏输出量 = 1 次心跳从左心室泵出的血液体积（ml）；心率 = 每分钟心跳的次数。

当我们开始使用我们的肌肉，如爬楼梯时，神经 - 激素会使心率增加，从而能够供给肌肉工作所需的额外氧。心输出量的增加导致静脉回流变多，使更多的血液充盈心室。这使得心室的肌肉被拉伸得更长，心肌细胞也变长，这一过程被被称为**顺应性**（compliance），从而引起更大的收缩力量，或更大的**收缩幅度**（contractility），也就使心脏每次收缩可以射出更多的血液。收缩幅度会依据在一个较宽范围的**舒张末期容积**（end diastolic volume）与顺应性保持一致。舒张末期容积是指心脏收缩前静脉回流到心室的血液量，这是一个表征静脉回流的指标。也就是说，从心脏排出的血液量等于从静脉回流的血液量。当然，心肌细胞具有一个最适长度，心室过分的拉伸会降低它的收缩力，并进一步导致每搏输出量减少。这种顺应性与收缩性的长度 - 紧张度关系，被称为 Frank-Starling 机制。在正常情况下，心肌细胞不会超出其最适长度（图 9.18）。我们可以在本章的后面看到，心肌细胞超过其最适长度的过分拉伸可以部分解释充血性心衰的形成。

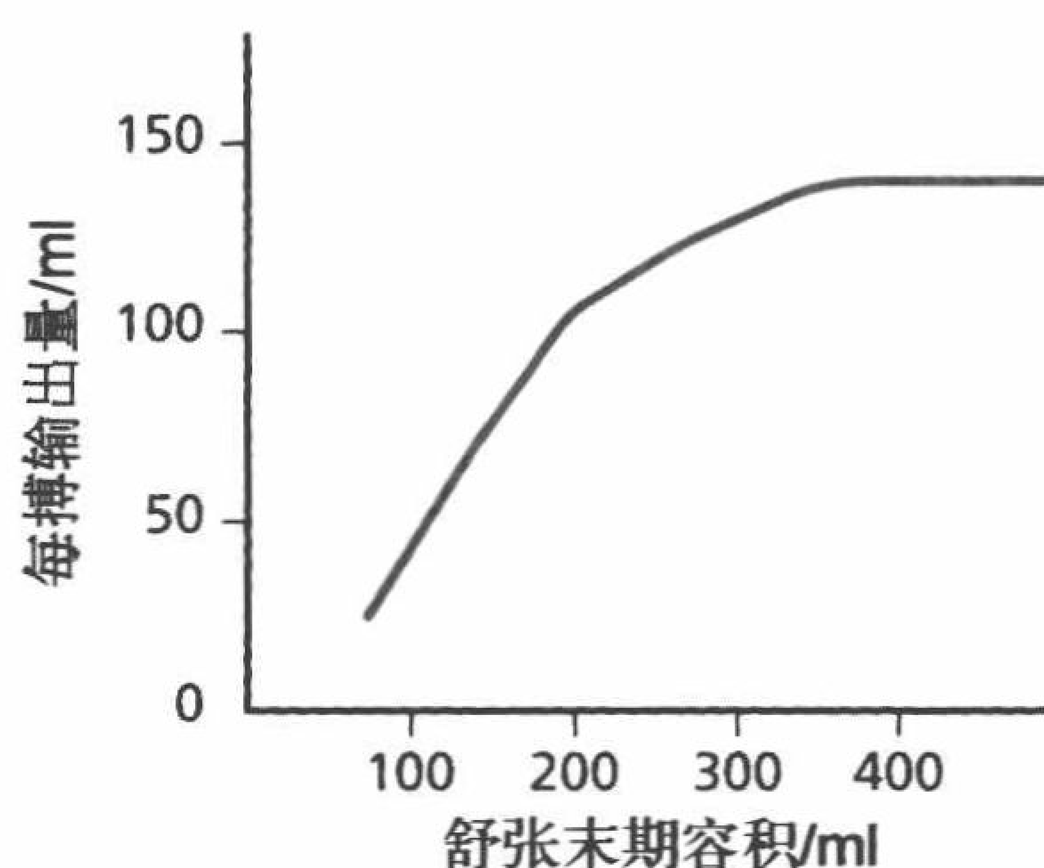


图 9.18　Frank-Starling 机制。静脉回流增加会导致心室的舒张末期容积增加。舒张末期容积的增加使心室扩张得更大，导致心肌细胞变长并产生更大的力（收缩力增加）。相应的，更大的收缩力使射出的血液量增加。然而，长度 - 紧张度的关系也有其局限性；最终，当心肌细胞的伸展超出适当的范围，收缩就不能正常进行。

流体动力学原理主宰全身的血流

正如我们所知道的，心脏与血管系统都有控制血流量的机制：心脏通过控制心输

出量，血管通过控制舒张和收缩。这些具有组织和器官特异性的调节机制在一定的流体动力学原理下协同作用，调节血流量。其中最重要的是流量、压力和阻力之间的关系。血流与不同系统间的压力差成正比，与阻力成反比 [式 (9.2) ~ 式 (9.4)]。举例来说，在式（9.3）中，当我们增加阻力（R）或血流（F）时，压力差（ΔP）都会增加。当减少心输出量或降低血管收缩压（或增加舒张压）时，血压会回归正常值。

$$F=\Delta P / R \tag{9.2}$$

$$\Delta P = F \times R \tag{9.3}$$

$$R = \Delta P / F \tag{9.4}$$

其中，F 为血流；ΔP 为血管两端的压力差；R 为阻力。

我们之前提到，动脉血管在末端会逐渐变小，当它们到达毛细血管，其直径仅有一个红细胞大小。当血管变小，血压也会随之变小，以此保护血管不受损伤（表 9.4）。也就是说，尽管靠近心脏的大动脉能承受 100 mmHg 的压力，小血管，尤其是小动脉（arteriole）和毛细血管却不能。那么，心血管系统如何能够在遵循流体动力学定律的同时，降低小血管的血压？

表 9.4 特定血管的平均压力

动脉或静脉	平均压力 /mmHg
主动脉	100
大动脉	100
小动脉	80
小动脉（导入毛细血管的）	60
毛细血管	20
微静脉	10
小静脉	0
腔静脉	0

答案就是小血管可以通过拉伸其管壁使直径发生变化，并利用流体动力学的另一个基本定律——四次方定律。根据该定律，血流的增加或减少正比于血管直径的四次方。这就是说，管径很小的改变会引起流量较大的变化。例如，当心输出量增加时，更多的血流到外周器官。动脉壁会随之扩张，以便容纳增加的血液量。随着血管直径的增加，阻力也会随之减小，使得在血流增加的同时血压保持相对稳定。动脉增加或缩小其直径的能力，在我们后面讨论动脉粥样硬化时将变得更具意义。

年龄相关的心血管系统疾病

就像本章和第 8 章中讨论的其他生理系统一样，心血管系统也会随年龄的增长发生轻度到中度的功能退行。在大多数情况下，这种功能退行并不妨碍日常活动，但它会降低一个人应对压力或过度负荷的能力。正像我们在本章前面对于神经系统疾病的

讨论，最大的问题不是机体发生了什么变化，而是为什么发生变化的人群中只有少部分人患病，其他人却安然无恙。但是，正像神经系统疾病一样，生物老年学家对此还不能给出答案。

在本节中，我们讨论三个与年龄相关的常见心血管系统疾病——冠状动脉疾病（**动脉粥样硬化**，atherosclerosis）、中风（**脑血管疾病**，cerebrovascular incident），以及**高血压**（hypertension）。我们从影响心血管系统的环境因素说起。

影响心血管系统随年龄而退行的环境因素

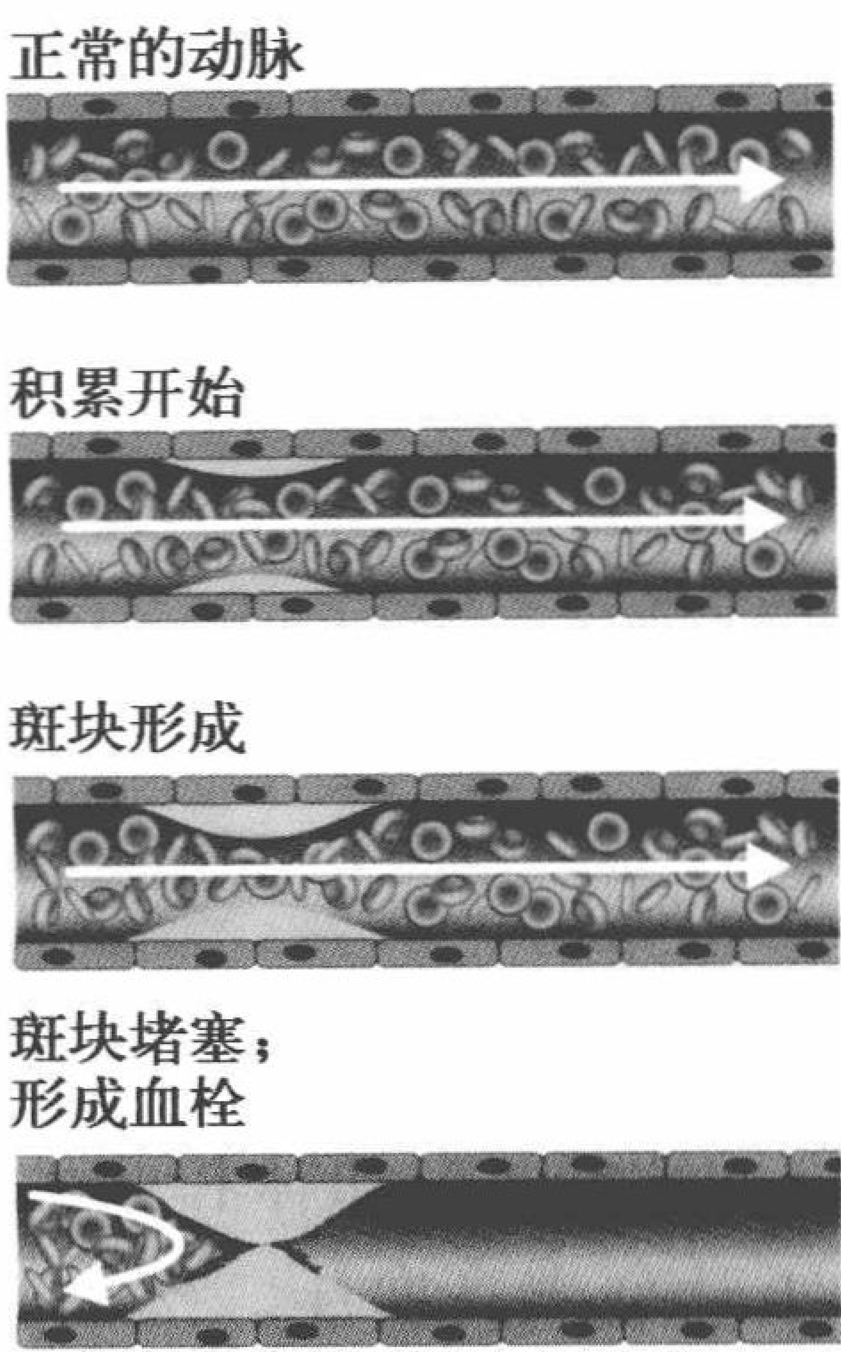
确定心血管系统随年龄发生的非疾病性改变是非常困难的。这是因为环境因素如膳食、运动和吸烟，对心血管系统衰老的速率有着明显的影响。例如，主动脉和其他大动脉的弹性及适应能力会随年龄的增长下降，往往造成收缩压升高或高血压。然而，一些研究表明，经常运动的老年人相比同年龄组的久坐人群，收缩压要明显偏低。与不吸烟的久坐人群相比，吸烟会加剧主动脉弹性的丧失，从而使收缩压进一步升高。

心脏对于机体血供增加的生理反应会受到年龄的影响，而与环境因素无关。之前我们提到，心脏的输出量是基于器官和组织的需氧量。在血供需求开始增加时，如运动的时候，心输出量的增加主要依靠心率加快，而每博输出量保持不变。心率的增加是由神经激素因子刺激窦房结而引起的，这能够引起动作电位产生的频率加快。随着年龄的增长，窦房结中肾上腺素受体（结合肾上腺素和去甲肾上腺素的受体）的表达量似乎在减少，这导致了两个与年龄相关的心脏功能变化。一方面，随着年龄的增加，在代谢需求增加的初始阶段心率的增加变缓，因此，老年人需要更长时间来适应代谢需求的增加。另外，肾上腺素受体的减少意味着能够达到的最大心率变小。在最大运动量时的总心输出量变少，也就是说，老年人能够达到的最大运动量显著减少。心脏可通过增加每搏输出量来补偿随着年纪的增加引起的最大心率的下降，但是，根据 Frank-Starling 机制，每搏输出量的绝对量是有限的。这种补偿并不能抵消最大心率的下降造成的总心输出量的减少。

动脉和静脉随年龄增加发生的变化也受到环境因素的影响。在第 8 章中我们讨论过皮肤随年龄发生的变化，这些变化大都与胶原纤维交联的增加相关。这种交联会降低结缔组织的弹性，从而使结构变得僵硬。从图 9.16 中我们可以看到，动脉和静脉都含有相当多的、主要由胶原组成的结缔组织。此外，血管内部和外部的弹性膜由弹性蛋白构成，也会形成重度交联，从而导致弹性下降。由于动脉的舒张和收缩与血流和压力直接相关，因此弹性的降低会影响血液流动和血压。血管扩张和收缩能力的轻微下降被认为是与年龄有关的正常现象，缺乏运动会进一步加剧这种下降。吸烟和不良的饮食习惯也会对血管功能有显著的影响。

动脉斑块会导致粥样硬化和缺血

大多数 60 岁以上的人都存在动脉斑块（arterial plaque），即动脉壁内的脂肪沉积物。



尸检结果表明，心脏主要动脉内斑块的形成，早在 6 个月大时就以脂肪条纹的形式开始了。对于大多数人来说，动脉斑块不会大到严重影响血液流动。但是，在目前还不清楚的原因下，动脉斑块会进展为动脉粥样硬化从而干扰血流。严重的动脉粥样硬化会彻底阻断血流，导致输送到组织中的氧气明显减少，这种结果被称为**缺血**（ischemia）（图 9.19）。缺血会导致器官坏死。

图 9.19 动脉粥样硬化堵塞的不同阶段。斑块最初以脂肪条纹的形式出现在主动脉，一旦斑块形成，它们会在病变的原发部位导致阻塞。要引起缺血，斑块必须造成血管至少 85% 的闭塞。缺血多由于斑块破碎而释放出的血栓造成。

动脉粥样硬化病变通常在靠近动脉分支的下游形成，并通过两种方式阻断血流：①在病变的原发部位形成**血栓**（也称为焦点，focal point）；②一片碎裂的**血栓快**（embolus），顺着血管流动，阻断下游更为狭窄的血管（图 9.20）。当然，不是所有的动脉粥样硬化都会导致缺血。例如，尸检显示，有些病变虽然破裂但是由于释放的血栓太小而不足以引起缺血。但是，斑块可能被修复，之后再次破裂，从而释放出更大的血栓。在一些情况下，斑块可以使受影响的动脉向周围闭塞区域“生长”出新血管，从而形成无临床症状的病变。

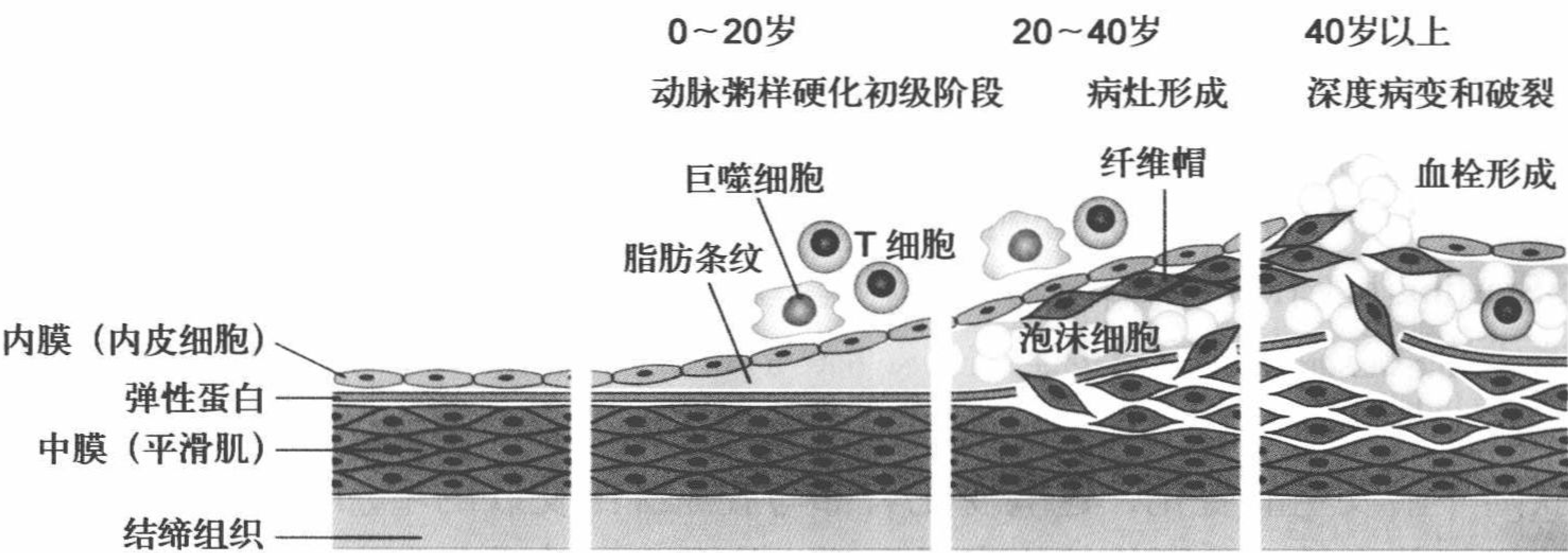


图 9.20 整个生命周期中动脉粥样硬化的病理过程。在发病的早期阶段，如年仅半岁的个体中可以观察到，内皮细胞下方聚集脂肪条纹。免疫系统会识别增厚的血管壁，引导 T 细胞和巨噬细胞定位于此。在免疫细胞的攻击下，内膜和介质之间的弹性结构会发生破碎，平滑肌细胞侵入介质并形成纤维帽，覆盖在高度血栓化的泡沫细胞上。这种动脉壁的膨胀被称为动脉粥样硬化。

动脉粥样硬化斑块大到足以引起缺血往往要经过 40 ～ 50 年的时间。动脉壁中的脂肪条纹，主要由氧化低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein, LDL）组成。LDL 会侵入血管内膜，并对其中的内皮细胞造成损伤，从而引起炎症反应。多种免疫细胞，主要是 T 细胞和巨噬细胞，会和沉积的胆固醇形成一种被称为**泡沫细胞**（foam cell）的新结构。泡沫细胞会破坏动脉壁的完整性，使平滑肌细胞侵入脂肪斑块，在泡沫细

胞上面形成一个纤维帽（像皮肤伤口结痂）。斑块经过 20 ～ 30 年的生长，会逐渐钙化，并形成以胶原蛋白为主的基质结构。这时的动脉粥样斑块非常容易形成血栓。纤维帽破裂及释放栓块的原因我们仍不得而知，但这种破裂很可能与巨噬细胞的频繁接触引起的组织变化，以及平滑肌细胞的死亡有关。

心脏有四个冠状动脉（图 9.21）。当其中的任何一个由于动脉粥样硬化病变而被堵塞，流向心脏组织的血液减少，就会导致**缺血性心脏病**（ischemic heart disease）。如果堵塞使血流量减少达到 85% 以上，缺氧就会引起组织坏死，个体就会发生心力衰竭或**心肌梗死**（myocardial infarction）。随后，心脏的电传导能力遭到破坏，不能正常收缩，会引起心输出量的下降并进而损害身体的其他区域。如果太多的心脏组织受到血流阻塞的影响，心脏的跳动节奏会被打乱，导致**肌纤维震颤**（fibrillation），即心脏不受控制和失去协同性地跳动。心房或心室的颤动导致心输出量完全丧失并引发死亡。

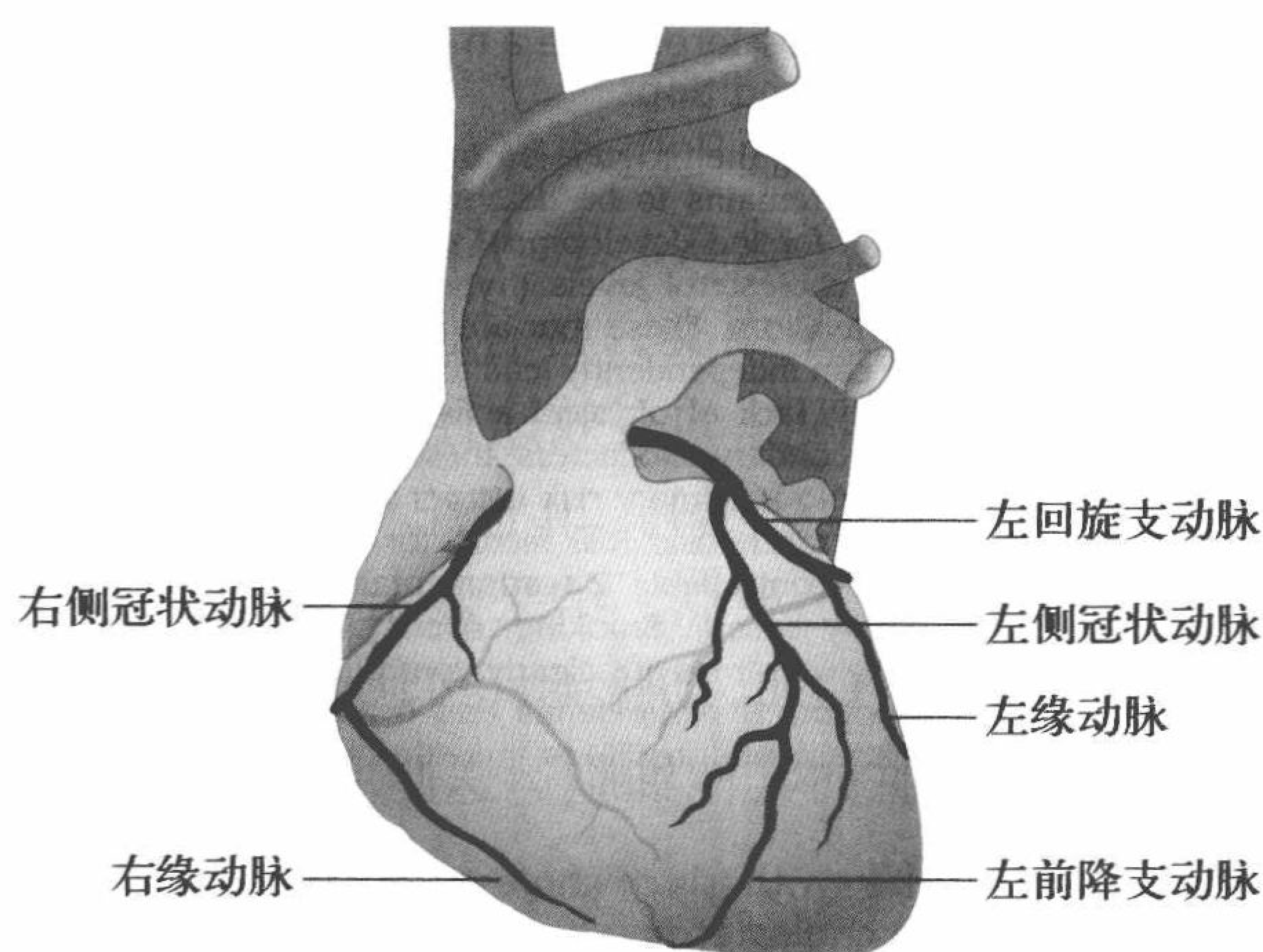


图 9.21　冠状动脉。需要注意的是，冠状动脉直接从主动脉向下延伸，因此携带高含氧量的血液。冠状动脉的堵塞可导致心肌梗死（缺氧引发的组织死亡），导致组织死亡及心输出量的减少。

中风或脑血管疾病的机制类似于缺血性心脏病，所不同的只是缺血在大脑内发生。在大多数情况下，导致血管堵塞的血栓是由颈动脉的粥样硬化引起的。但是，一些中风也可能是脑血管破裂出血引起的。中风引发的组织损伤类型由受累的脑区决定。中风能引发脑内任何部位的损伤，但一般我们分为左半球和右半球。发生在右半球的中风会影响机体左侧的运动功能，通常导致上臂和腿麻痹；同时也会造成对于距离及其他空间关系判断的障碍，并且不能理解物体是怎么组成一个整体的。我们可以推想到，左半球的中风会引起右侧机体运动功能的丧失。右半球的中风还可能引起语音功能障碍，有时还会引发行动迟缓谨慎。中风还会发生在小脑和脑干。由于小脑主要负责协调运动，在这个部位的中风会影响平衡、协调和反应能力。脑干控制我们的大多数自主神经功能，包括呼吸、血压和心率等，因此脑干的中风通常是致命性的。

遗传与环境共同影响动脉粥样硬化的患病风险

动脉斑块进展为动脉粥样硬化性疾病的机制仍有待确定。我们已知的四个危险因素包括：年龄、吸烟、高血清胆固醇水平（**高血脂，hyperlipidemia**）和高血压。这四个之所以被归为主要的危险因素，是因为它们可以独立地引起动脉粥样硬化。其他因素，如肥胖、缺乏体力活动和心理压力，被称为次要危险因素，这些必须与主要危险因素相伴发生，才足以促进动脉粥样硬化的进展。动脉粥样硬化的危险因素也通常分为可控型（环境因素为基础）和不可控型（遗传因素为基础）。吸烟、肥胖、缺乏体力活动和心理压力显然是可控制的危险因素。年龄是不可控的，高血脂和高血压是环境作用的结果，但也与个体的遗传易感性有关。

他汀类药物可以减少肝脏胆固醇合成，从而降低血液胆固醇水平

回想我们之前提到的，动脉粥样硬化斑块开始为动脉的脂肪条纹，主要由胆固醇组成。研究显示，血清胆固醇的浓度越高，患动脉粥样硬化和因该疾病死亡的风险也就越大（图 9.22）。由于食物，主要是肉类，含有胆固醇，减少膳食中胆固醇或食物中的脂肪总量一直被视为降低血清胆固醇的有效途径（记住，血清胆固醇，而不是膳食中的胆固醇，是动脉粥样硬化的危险因素）。20 世纪 70 ～ 80 年代的多项研究支持这一观点，随后的研究又逐渐完善了这一观点。结果显示，控制膳食仅对存在高血脂症遗传倾向，即合成过量低密度脂蛋白（LDL，动脉粥样斑块中的主要成分）的人群是有效的。LDL 的主要作用是在血液中从肝脏向其他细胞运送胆固醇。

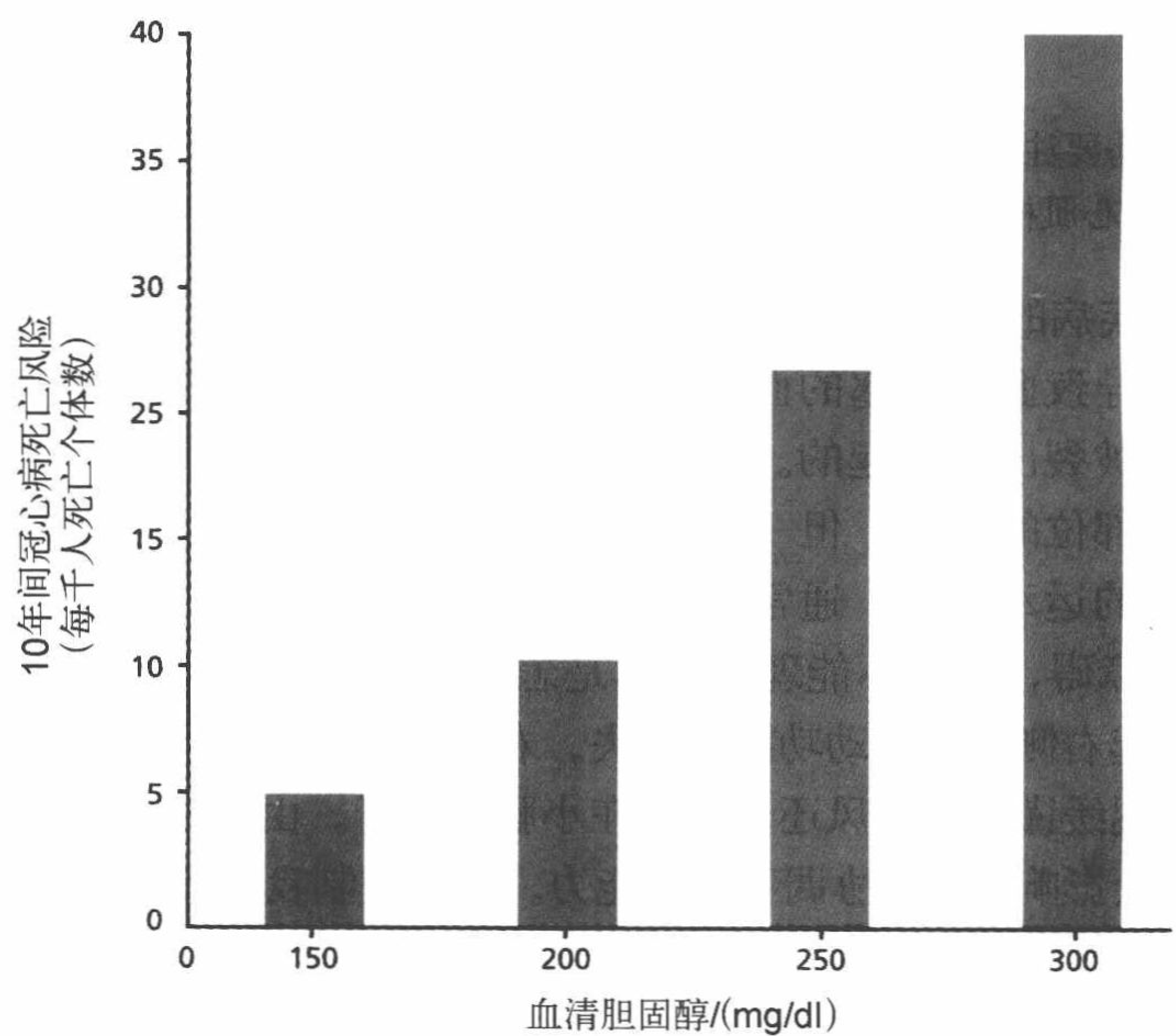


图 9.22　血清胆固醇水平和冠心病死亡风险。（摘自 J.I. Cleeman. and C. Lenfant, *JAMA* 280:2099-2104, 1998, 经 American Medical Association 许可）

胆固醇是细胞膜的重要组成部分，它能够提高磷脂双分子层的稳定性。虽然所有的细胞都能合成胆固醇，但 70% ～ 80%低密度脂蛋白的合成发生在肝脏中。因此，对于具有高血清胆固醇症遗传倾向的个体，利用**他汀类药物**（statins，最常用的是 Lipitor®）降低肝脏中胆固醇的合成是预防动脉粥样硬化的有效方法。他汀类药物能够抑制胆固醇合成酶的活性从而发挥作用。在该合成途径中，乙酰 CoA——脂肪酸分解的最终产物（图 4.19），在一系列反应后被转化为 3- 羟基 -3- 甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)(图 9.23)。HMG-CoA 还原酶催化这条途径的限速步骤，即 HMG-CoA 还原为甲羟戊酸（胆固醇前体）。因此，抑制 HMG-CoA 还原酶可以阻断胆固醇的合成。

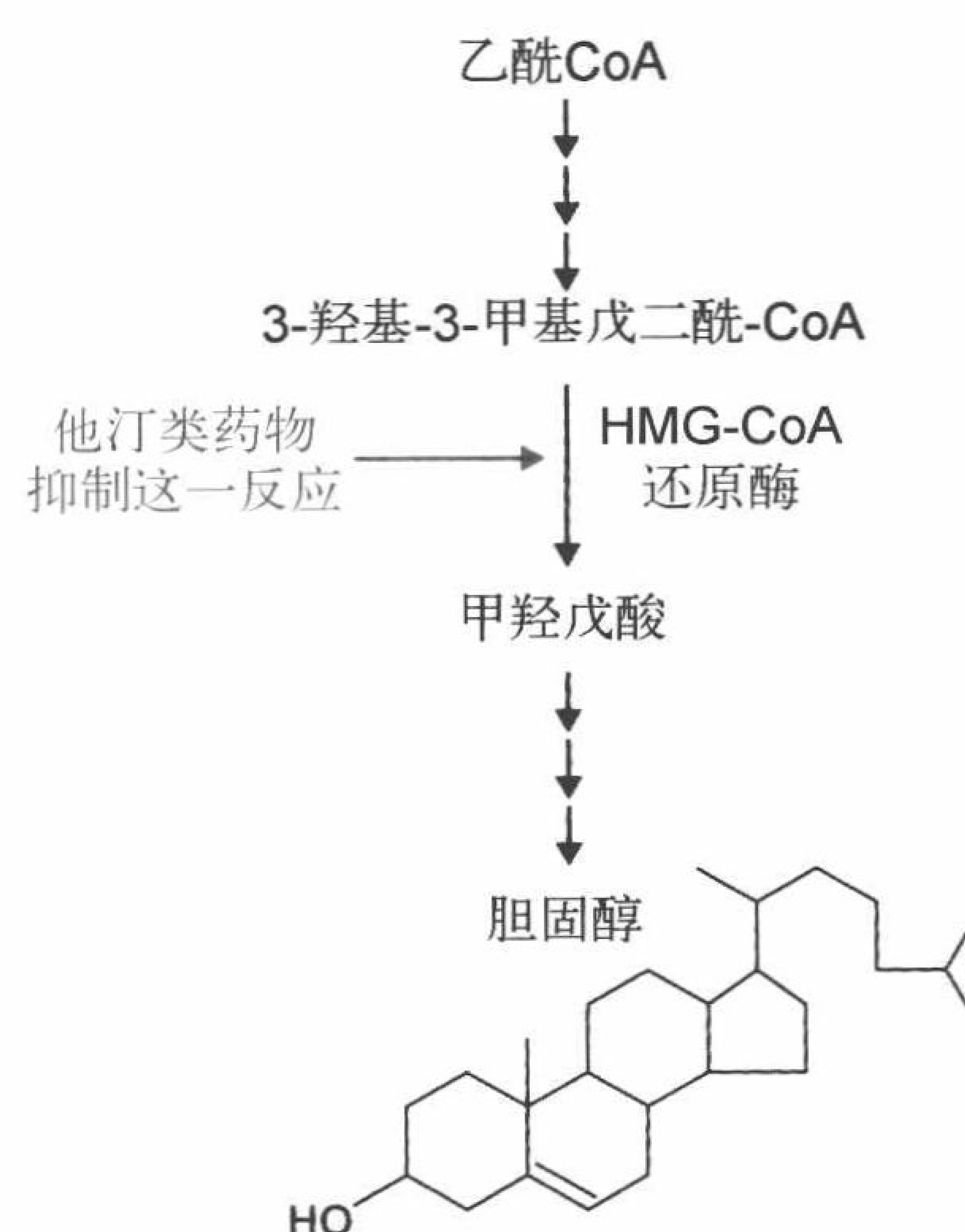


图 9.23　胆固醇合成和他汀类药物降低胆固醇合成的作用。连续箭头表示未显示的步骤。

他汀类药物还有另外两个作用。首先，降低胆固醇在肝脏的合成会上调肝脏 LDL 受体的合成。这样，肝脏对于 LDL 的摄取增加，从而使血清中 LDL 的水平下降。其次，他汀类药物会使**高密度脂蛋白**（high-density lipoprotein，HDL）的水平提高约 5%，尽管具体的原因还不明确。因为 HDL 负责清除血液中的胆固醇，并将其运输到肝脏进行分解代谢，他汀类药物降低血清总胆固醇也可能与该机制有关。

像所有药物一样，他汀类药物也有一些副作用，但它们往往是产生一些令人困扰的问题，而不是严重的生理问题，而且仅影响约 5%的使用者。这些副作用包括头痛、记忆力差、肌肉疼痛或无力，以及体重的增加。约有 1%的使用者出现更为严重的副作用，但症状各有不同。

高血压是老年人最常见的慢性疾病

高血压是指收缩压长期大于 140 mmHg 或舒张压大于 90 mmHg (140/90)。在美国，65 岁以上老年人中有一半以上患有高血压。高血压的发病机制仍不明确。然而，我们可以认为，由于每搏输出量不会随着年龄增加，血压的升高反映了血流阻力的增加（动脉硬化）。尽管高血压的病因尚未被阐述清楚，多个生理和环境因素被证明能够增加该疾病的患病风险。这些因素包括动脉顺应性降低（动脉硬化）、肾上腺功能下降、肾病、肥胖、缺乏运动和吸烟等。尽管高血压的直接死亡率很低（在美国约为 58/100 000），但是它会增加罹患心脏病的风险。例如，大多数的研究发现，收缩压降低 10 ～ 15 mmHg 可以使心肌缺血的风险降低多达 45%。

高血压的治疗措施包括减少食盐的摄入、多运动，以及服用降低血管收缩和利尿的药物。减少食盐的摄入和增加运动量对降低高血压的有效性还不是十分确定。研究表明，这两种干预措施对一部分人有效，但对另外一些人并不起作用。此外，增加体力活动和 / 或降低食盐摄入对血压的调节作用也十分有限，通常只能使收缩压和舒张压

降低不到 10%。这些干预手段对于降低整个人群血压的作用有限，显示遗传因素可能在高血压的形成过程中具有很强的作用。

药物疗法已被证明是控制血压最有效的方法。有几类用于治疗高血压的药物，其中三种最常见的是 **β - 阻滞剂**（β -blockers）、**血管紧张素转换酶**（ACE）**抑制剂**和**利尿剂**（diuretics）。β - 受体阻滞剂可以阻断 β - 肾上腺素受体。ACE 抑制剂可以抑制血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II。我们在之前提到过，去甲肾上腺素和血管紧张素 II 都是很强的血管收缩剂（表 9.3）。利尿剂通常阻断抗利尿激素（vasopressin）的合成，抗利尿激素是一种防止血液中的水分进入尿液的激素。因此，利尿剂增加水的排出（尿液），从而减少血液的体积。所有这三种类型的治疗，都能够降低血液流动的阻力，遵循我们之前提到过的流体动力学定律，即阻力的减小能够降低压力 [式（9.3）]。

心脏衰竭导致心输出量下降

导致心脏衰竭（也称为**充血性心脏衰竭**，congestive heart failure）的原因，并不像局部缺血相关疾病那样可以被清楚地阐明。多种病因，如心肌感染、水分和盐分的异常滞留等均可能引起心脏衰竭。尽管如此，不管其根本原因是什么，引起心脏衰竭的心肌物理性质的恶化是相同的。在所有的情况下，心脏衰竭可以被定义为心肌不能产生足够强的收缩力量，从而射出足够的血液量以满足身体对氧气的需求——也就是说，心输出量的异常下降。

心脏衰竭分为两种类型：心脏难以汲取血液（舒张功能障碍）和心脏难以排出血液（收缩功能障碍）。出现舒张功能障碍主要是由于心室壁变得僵硬，从而导致适应性下降及舒张末期容积变小；此时心脏的收缩力一般不发生变化。也就是说，尽管心肌细胞正常工作，但心室不能得到足够的扩张以容纳静脉回流的血液。这种舒张末期容积的减少会导致心脏排出血液的减少，由此进一步使得外周组织不能获得足够的氧来供给细胞。

心脏收缩功能障碍主要是由于心肌细胞的损伤，也就是心肌梗死。同舒张功能障碍一样，收缩功能障碍也会导致每搏输出量的减少，而不管舒张末期容积是多少。但是，这种每搏输出量的减少还是和舒张功能障碍不同。心脏组织由于梗塞，使收缩期参与收缩的心肌细胞数量减少，因此心脏的收缩力降低，但是适应性保持不变。

不管是舒张还是收缩功能障碍，心脏衰竭引发的生理反应都是不断进展的，由此引发液体潴留，又称为**水肿**（edema）。由心脏衰竭引发水肿的过程是十分复杂的，非常简单的解释就是，血液倒流入静脉中。由此造成的渗透压的增加使得液体进入组织间隙。水肿引发问题最严重的部位是肺，被称为肺水肿。肺水肿阻碍肺部的气体交换。因此，心脏衰竭的个体可以说是逐渐被自己的体液淹死的。

发病率可以比死亡率更好地描述心血管疾病

在 1950 ～ 2007 年间，美国人由于心脏疾病导致的 65 岁以上个体的死亡数，男性减少了 41%，女性减少了 39%（图 9.24）。然而，缺血性心脏病仍是美国和其他发达国

家的老年人的头号死因，其死亡率随着年龄的增长而增加。由于还没有可以预防缺血性心脏病的患者死亡的方法，死亡率一度被认为是年龄相关的心血管疾病的衡量标准。然而，在今天，诊断技术的提高显著降低了心血管疾病的死亡率。通过心脏搭桥手术、血管成形术和插入支架，以及对于膳食在疾病预防中作用的进一步认识，现在，心血管疾病在很大的程度上变为一种慢性而非致命性的疾病。因此，患病率，而不是死亡率，可能是估计或衡量老龄人口心血管疾病影响的更好方法（图 9.25）。

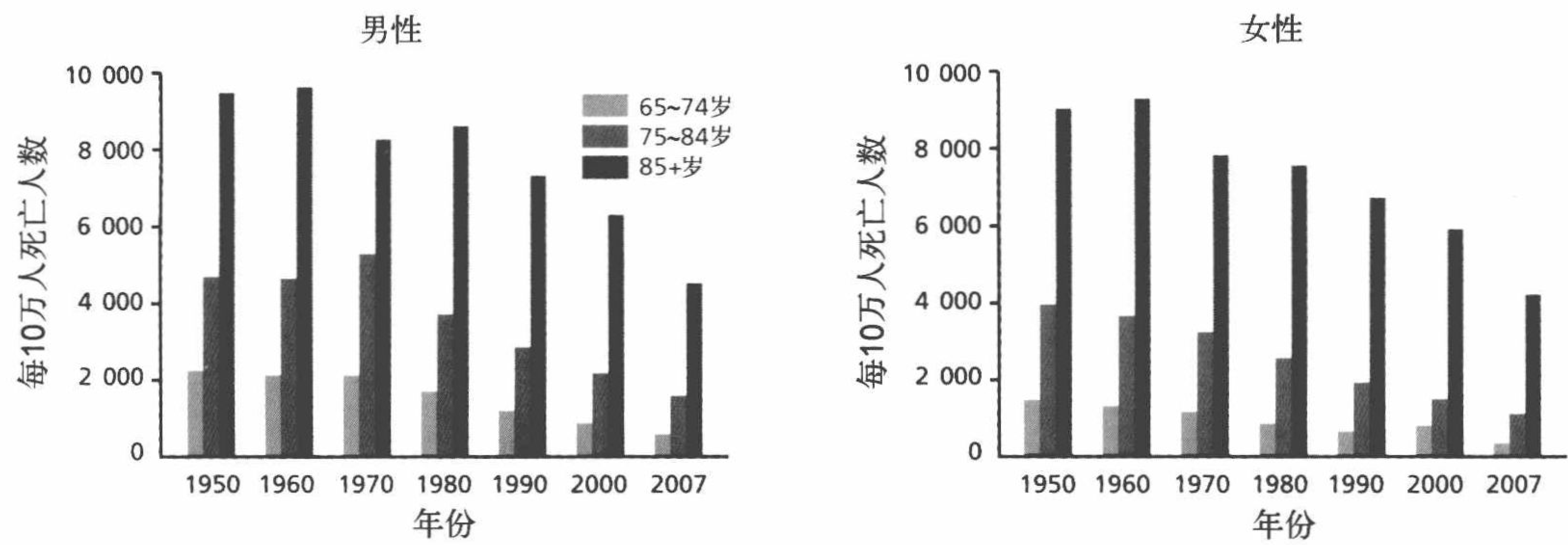


图 9.24　1950 ~ 2007 年间 65 岁以上美国男性和女性心脏疾病（缺血性心脏病）的死亡率（每 10 万人）。（数据摘自 National Center for Health Statistics, Health, United States, 2010: With Special Feature on Death and Dying, Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention, 2011.）

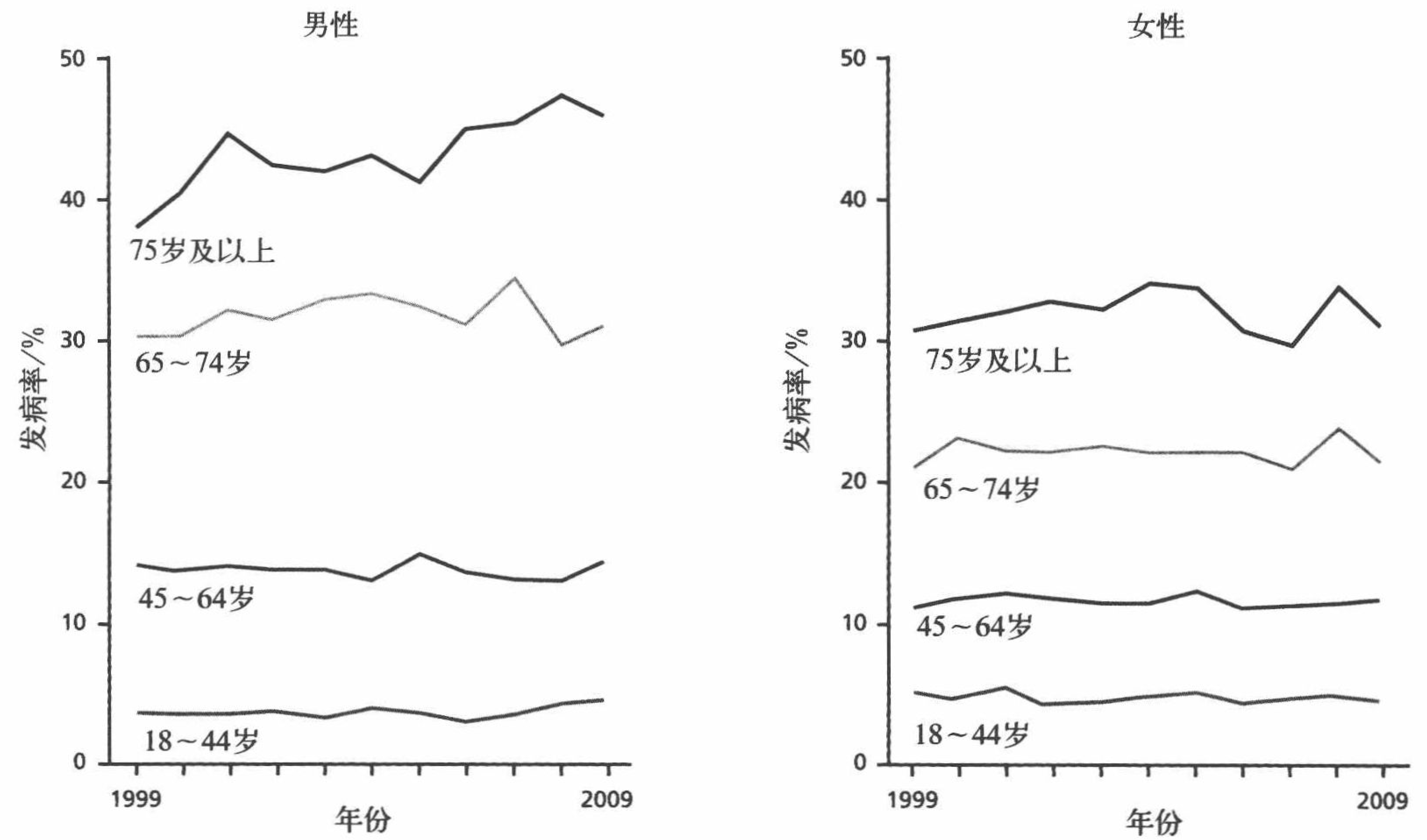


图 9.25　1999 ~ 2009 年间美国男性和女性心脏疾病的患病率。心脏疾病的患病率一直保持稳定或略有增加，而在同一时间，死亡率有所下降（图 9.24）。总之，死亡率的降低与发病率上升表明，医学进步使得罹患这种疾病的个体寿命得以延长。（数据摘自 National Center for Health Statistics, Health, United States, 2010: With Special Feature on Death and Dying, Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention, 2011.）

内分泌系统和血糖调节

内分泌系统（endocrine system）是一个器官和腺体分散的系统，可以直接分泌激素到血液中（图 9.26）。激素具有特定的靶细胞，这些细胞对某一激素的反应使得相应组织执行特定的功能（表 9.5）。内分泌系统负责调节多种机体的功能，包括代谢、生长和发育、多种组织的功能，以及维持血糖水平等。除了图 9.26 所示的经典内分泌器官和腺体，其他几个具有复合功能的器官或组织现在也被认为是内分泌系统的一部分，包括肝脏、心脏、小肠、脂肪组织和皮肤等。

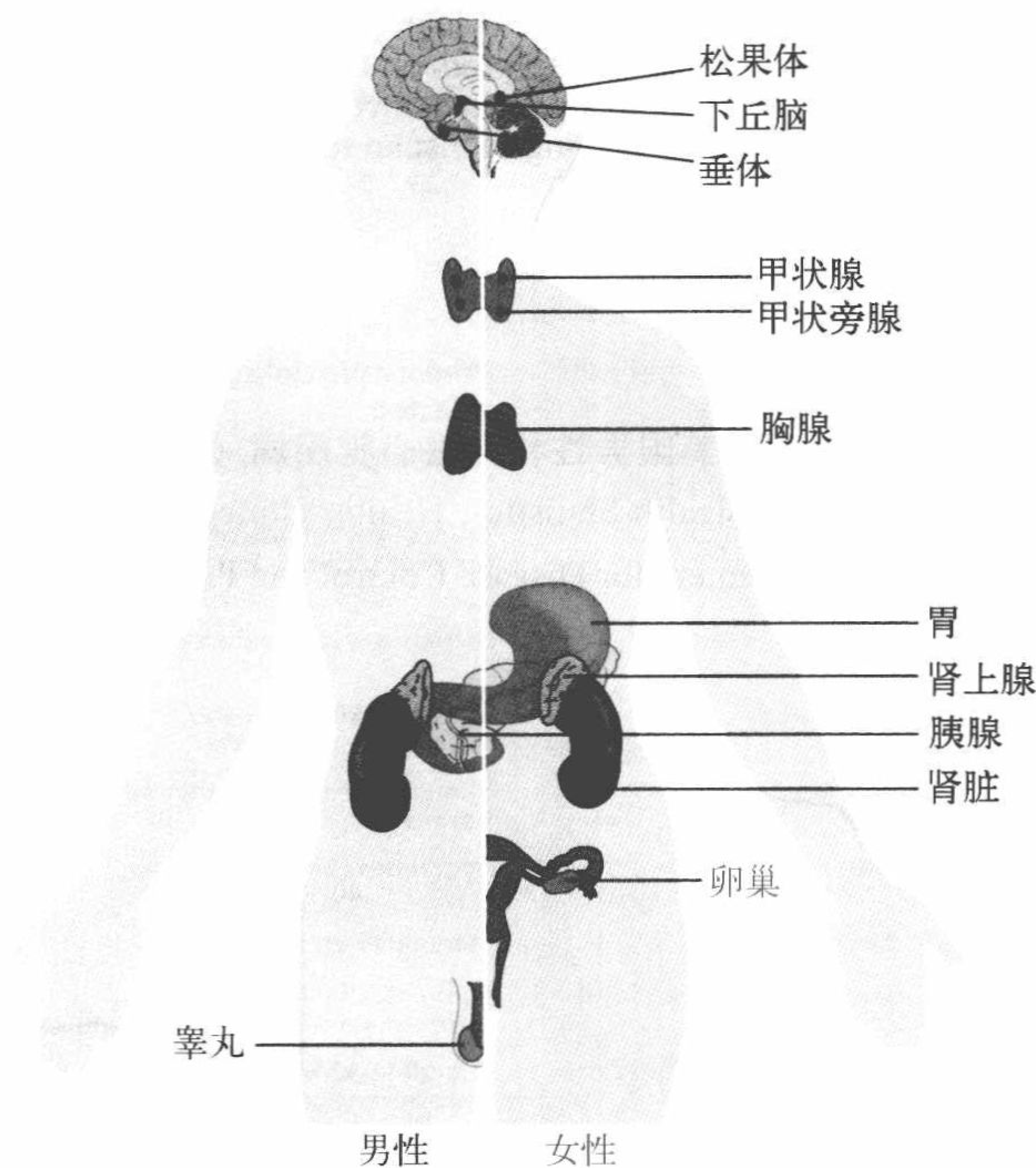


图 9.26 内分泌系统的主要器官和腺体。

动物研究证实，几乎所有的内分泌器官和腺体的功能都会随着年龄的增加而出现功能的衰退。但是，这种在严格控制的条件下得到的实验结果，还没有在人体实验中得到普遍的证实。这种在动物和人体实验中出现的不同结果的原因，是我们之前讨论过的：不能在人类研究中控制环境因素的影响，研究对象中夹杂患病的人群，研究的数量少，每个研究中的样本量较小，以及物种之间固有的遗传差异等。因此，我们在这里仅讨论两个内分泌系统——血糖调控和骨钙的调节，因为有足够的数据表明，这两个系统随着年龄增长出现的变化会最终进展为疾病。在后面几节里，我们会讨论参与血糖和骨钙调节的生化和生理机制，以及当调控异常时引起的两种疾病——2 型糖尿病（血糖调节紊乱）和骨质疏松症（骨钙调节紊乱）。

表 9.5　内分泌系统的主要腺体和器官

内分泌腺体或器官	分泌的激素	靶细胞位置	主要影响的生理功能
松果体	褪黑激素	垂体，生殖器官，免疫系统	调节人体的生物节律
下丘脑	7 种不同的释放和抑制激素	垂体前叶	控制 7 种不同的垂体前叶激素的释放
垂体后叶	加压素（抗利尿激素，ADH）	肾小管	增加水的重吸收
	催产素	动脉 子宫	引起血管收缩 促进子宫收缩
垂体前叶	促甲状腺激素（TSH）	甲状腺	刺激甲状腺激素释放
	促肾上腺皮质激素（ACTH）	肾上腺皮质	刺激分泌皮质醇
	生长激素（GH）	几乎所有组织	促进生长
	促卵泡激素（FSH）	卵泡和睾丸	刺激卵泡发育，雌激素的分泌，精子的产生
	黄体生成素（LH）	卵泡和睾丸	刺激排卵和分泌睾酮
	催乳素	乳腺	刺激乳汁分泌
甲状腺	甲状腺激素	几乎所有组织	增加代谢率；正常生长所必需
	降钙素	骨骼	降低血浆钙离子浓度
甲状旁腺	甲状旁腺激素（PTH）	骨、肾脏、肠道	增加血浆钙离子浓度
胸腺	胸腺生成素	T 细胞	影响 T 细胞功能（作用了解甚少）
胃	胃泌素	胰腺、肝脏、胆囊	促进消化酶和胆汁分泌
胰岛	胰岛素	几乎所有组织	增加葡萄糖储存
	胰高血糖素	几乎所有组织	刺激储存的葡萄糖释放到血液中
	生长抑素	消化系统	抑制营养物质的消化和吸收
肾上腺皮质	醛固酮	肾小管	增加钠的重吸收和钾的分泌
	皮质醇	几乎所有组织	将蛋白质和脂肪转化为葡萄糖
	脱氢表雄酮	骨骼和性相关组织	刺激青春期生长和女性的性欲
肾上腺髓质	肾上腺素和去甲肾上腺素	全身神经受体	影响应激适应以及调节血压
肾脏	肾素	肾上腺	刺激醛固酮分泌
卵巢	雌激素	女性的性相关组织	刺激卵泡的发育和成长；调控第二性征
睾丸	睾酮	男性的性相关组织	刺激精子的发育和形成；调控第二性征

血糖浓度必须控制在一个很窄的范围内

从前面几章中可以看到，葡萄糖对满足机体的能量需求起着重要的作用。大多数组织通过将细胞内储存的**糖原**（glycogen）转化为葡萄糖，以获得所需要的能量。但是，大脑只能通过血液获得葡萄糖。脑组织没有储存糖原的能力，也不容易利用脂肪产生能量。因此，血糖浓度必须保持在一定水平，通常为 90 ～ 120 mg/dl，以确保向大脑稳定供应葡萄糖。

维持血糖在 90 ～ 120 mg/dl 之间的生理机制，涉及胰腺分泌的两种激素，即**胰岛素**（insulin）和**胰高血糖素**（glucagon）之间的竞争作用。胰腺的内分泌细胞位于**胰岛**（islet of Langerhans）内（图 9.27）。当血糖水平超过 120 mg/dl 时，胰岛素促使血液中的葡萄糖被吸收，以及肝脏和肌肉中糖原的合成。反之，当血糖水平低于 90 mg/dl，胰高血糖素通过刺激肝脏中糖原的分解来增加血液中的葡萄糖。然而，人体内可被利用的糖原仅能维持 24 h，因此必须从食物中获取新的葡萄糖来补充缺少的糖原，并在进餐的间隔之间为机体提供能量。**糖异生**（gluconeogenesis），即利用除碳水化合物以外的分子合成葡萄糖，确实在哺乳动物中存在，但只有在经过长时间的饥饿后才会发生。

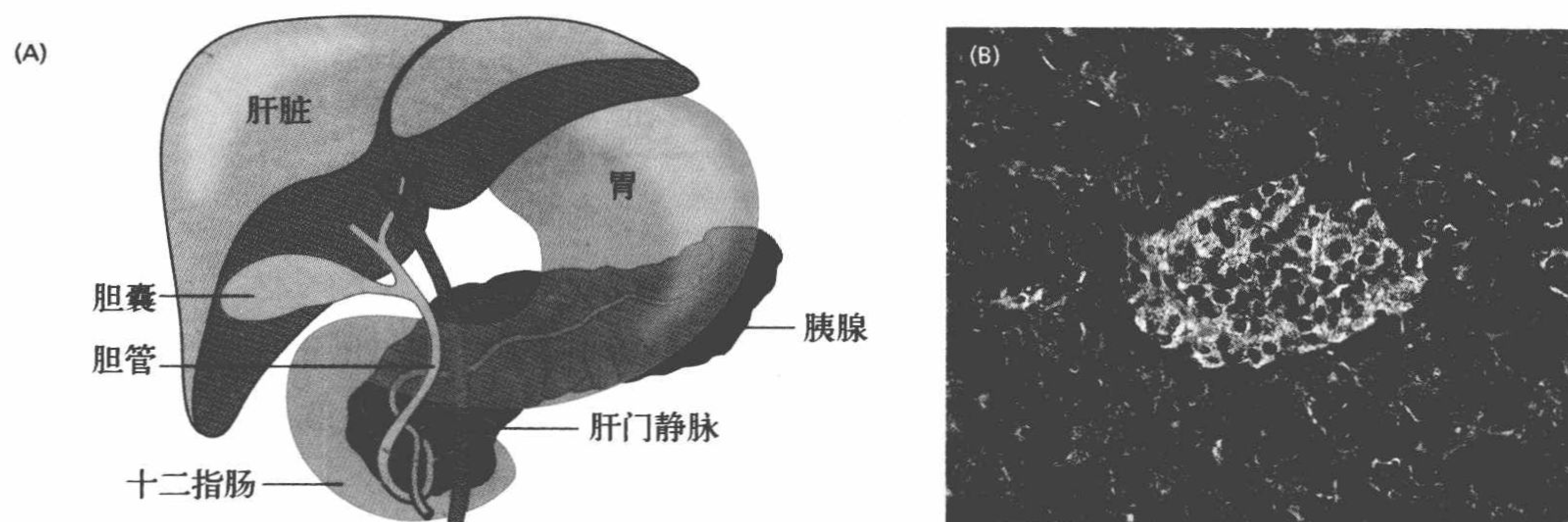


图 9.27　胰腺和胰岛。（A）胰腺的解剖位置。（B）胰腺组织的显微结构。胰岛周围的蓝色结构是胰腺泡，负责向小肠内分泌消化酶。（B，感谢兽医病理学家 Shutterstock）

胰岛素促进肝脏、肌肉和脂肪细胞摄取葡萄糖

肝脏、肌肉和脂肪组织的细胞膜在大多数情况下是葡萄糖非通透性的，而神经组织和肾脏的细胞膜允许葡萄糖的被动扩散。因此，葡萄糖需要转运蛋白才能进入肝脏、肌肉和脂肪细胞中。一个专门的转运蛋白，即葡萄糖转运蛋白 4（GLUT4），能够在胰岛素存在的情况下，协助葡萄糖的转运。这一机制有助于保证当血糖浓度低于刺激胰岛素分泌的水平时（小于 120 mg/dl），大脑能够从血液中获得葡萄糖。胰岛素对肌肉、肝脏和脂肪组织的主要作用见表 9.6。

表 9.6　胰岛素对糖、脂肪和蛋白质代谢的影响

营养物质	组织	作用
葡萄糖	肌肉	刺激葡萄糖摄取 增加糖原合成 抑制脂肪酸氧化
	脂肪组织	在甘油三酯形成中促进葡萄糖转化为甘油 促进少量葡萄糖转化为脂肪酸
	肝脏	刺激糖原生成
脂肪酸	脂肪组织	通过抑制激素敏感的脂肪酶抑制脂肪酸的释放
	肝脏	在糖原达到最大值后，刺激脂肪酸合成和甘油三酯形成
蛋白质	肌肉和肝脏	刺激氨基酸转运 刺激核糖体活性，抑制蛋白分解代谢
	肝脏	通过抑制糖异生增加氨基酸

当血糖水平升高时，例如餐后，胰腺 β 细胞会分泌胰岛素（图 9.28）。胰岛素会和细胞表面的酪氨酸激酶受体结合，从而启动包括磷酸化在内的信号转导过程，进而促进葡萄糖的摄取。当胰岛素结合细胞表面的跨膜受体时，会激活酪氨酸激酶，酪氨酸激酶可以磷酸化蛋白质的酪氨酸残基，从而促使 GLUT4 分子从胞质转位到细胞表面。这样葡萄糖能够借助于 GLUT4 转运蛋白进入细胞。胰岛素结合受体后也能够激活其他几个激酶，并磷酸化胰岛素相关的底物蛋白，进而激活葡萄糖代谢的通路 [**糖酵解 (glycolysis)** 和糖原合成]，以及葡萄糖代谢相关基因的表达。

一般认为胰岛素只是一种调节糖代谢的激素。但实际上，胰岛素也影响蛋白质和脂肪的代谢。当葡萄糖过量时，胰岛素抑制这两类分子为机体提供能量的过程。例如，胰岛素抑制脂肪组织中激素敏感性脂肪酶（hormone-sensitive lipase）的作用，从而能够抑制甘油三酯（triglyceride）的分解，最终抑制游离脂肪酸释放到血液中。这使得其他组织无法利用脂肪产生能量，从而“迫使”细胞利用葡萄糖作为能量的来源。在肝脏中，由胰岛素刺激引起的葡萄糖的过量摄取（超出肝脏储存糖原的能力）导致脂肪酸和胆固醇前体乙酰 CoA 的积累。因此，胰岛素促进肝脏脂肪酸的合成。新合成的脂肪酸，通常被进一步合成为甘油三酯，并从肝脏释放到血液中，最终被输送到脂肪组织中进行储存。

胰岛素还可以通过多种机制刺激细胞合成蛋白质。首先，胰岛素刺激餐后氨基酸的摄取，从而提供合成蛋白质所需的氨基酸。其次，胰岛素通过增加核糖体的活性促进 mRNA 的翻译。第三，胰岛素增加糖、脂肪和蛋白质储存相关酶的转录。最后，胰岛素抑制蛋白质的分解代谢，从而减少了用于糖异生的氨基酸的数量。

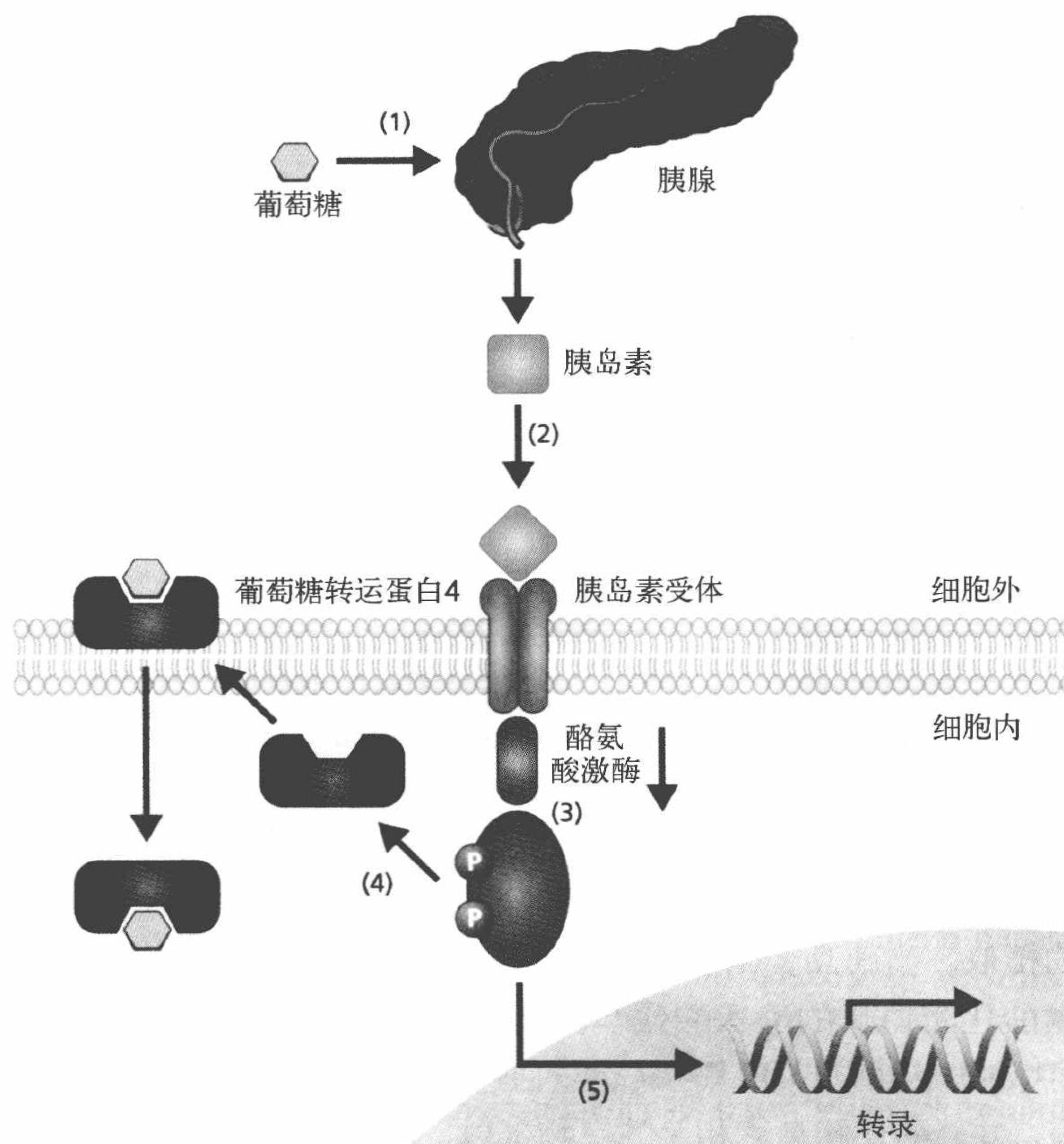


图 9.28　胰岛素促进葡萄糖的吸收。血糖浓度的增加会刺激胰腺 β 细胞分泌胰岛素（1）。胰岛素结合跨膜酪氨酸激酶偶联受体（2），使酪氨酸激酶活化（3），磷酸化其蛋白底物。这些底物的磷酸化促使葡萄糖转运蛋白 4（GLUT4）从胞浆向细胞表面移动，从而使葡萄糖得以摄取（4）。酪氨酸激酶也引起其他的胰岛素受体底物的磷酸化（5），从而导致葡萄糖代谢通路的活化，基因表达增加。

与年龄相关的内分泌系统疾病——2 型糖尿病

糖尿病（diabetes mellitus）是由于细胞不能摄取葡萄糖引起的。这种改变可能是由于胰腺的胰岛素分泌不足（**1 型糖尿病**），或者细胞对胰岛素的作用产生抵抗（**2 型糖尿病**）。1 型糖尿病主要发生在 10 岁以下的人群中，大多数情况下是由于遗传原因和病毒引起的。2 型糖尿病通常发生在 40 岁以后，多与环境因素有关，但也发现了一些遗传因素。我们在本章中仅讨论 2 型糖尿病。

胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的前体病变

胰岛素抵抗是指在胰岛素分泌正常的情况下，肝脏、肌肉和脂肪组织无法有效地摄取葡萄糖。美国糖尿病协会定义**胰岛素抵抗**（insulin resistance），也称为**葡萄糖不耐受**（glucose intolerance），为个体在休息时具有正常的血糖浓度，但在进行口服葡

萄糖耐受试验（OGTT）时，血糖水平高于 140 mg/dl（图 9.29）。OGTT 包括在禁食状态测量血糖，之后口服 75 g 溶于水中的葡萄糖，在接下来的 2 h 之内测 6 ～ 10 次血糖。相较于胰岛素敏感个体，胰岛素抵抗个体在开始时的血糖水平上升较快；在之后的 1 h，血糖水平下降缓慢，并且在 2 h 后不能恢复到休息时的水平。

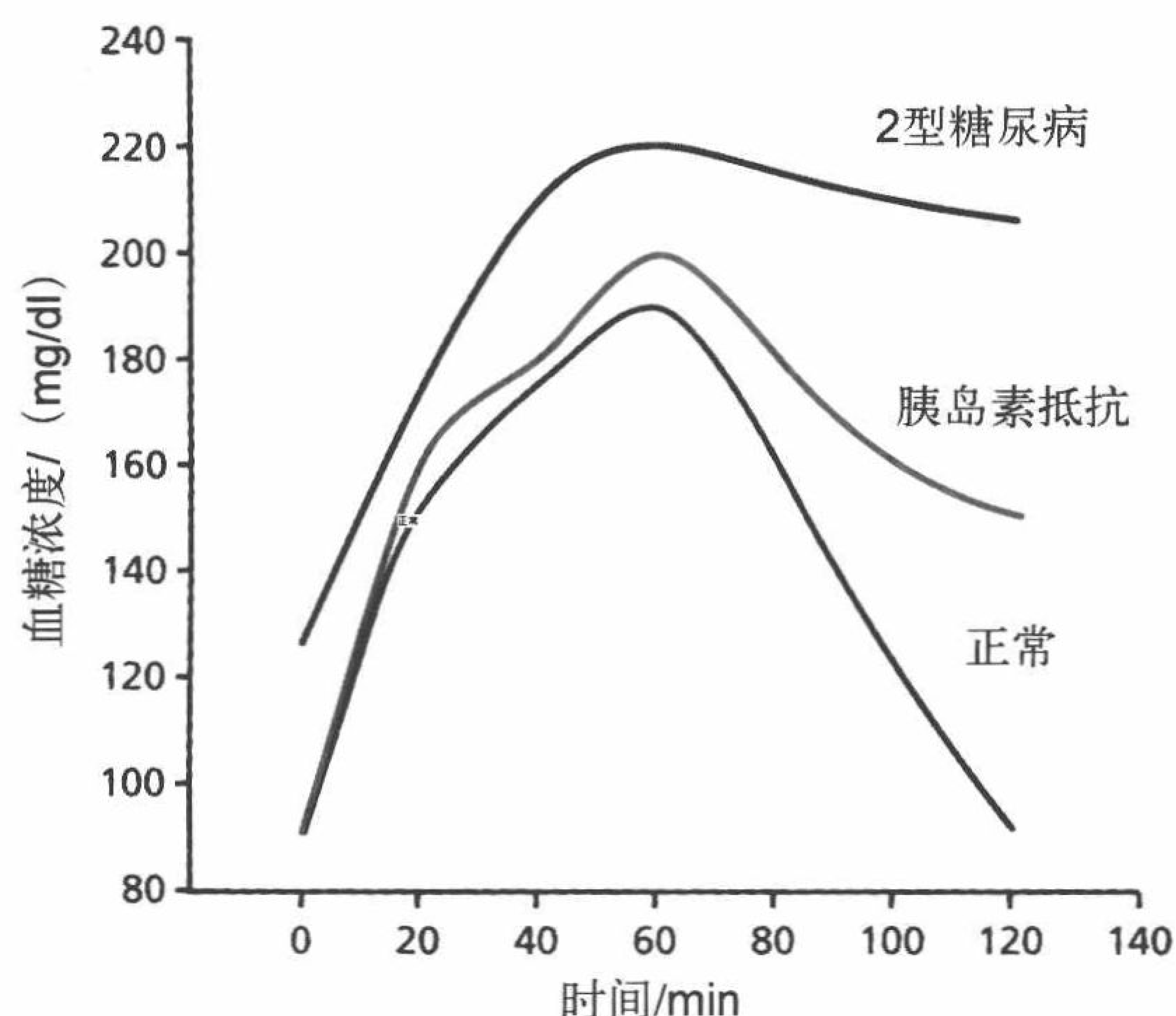


图 9.29　具有正常胰岛素功能的个体、胰岛素抵抗个体和 2 型糖尿病个体进行口服葡萄糖耐受试验的结果。

近几年，2 型糖尿病的第二个诊断标准——糖化血红蛋白 A1c（hemoglobin A1c，A1c）也被采纳作为长期的血糖水平的指标。回想一下我们在第 8 章中讨论的蛋白质非酶催化的糖基化反应。由于不存在针对该反应产物的分解代谢途径，一旦蛋白质经非酶催化性糖基化，它在个体的整个生命历程中都将维持这一状态。正常个体在休息状态下，平均血糖水平低于 126 mg/dl，糖化血红蛋白占总血红蛋白的比例在 6.5% 以下。在休息状态下，长期血糖浓度超过 126 mg/dl 的个体，其糖化血红蛋白占总血红蛋白的比例则超过 6.5%。对于糖尿病患者来说，Alc 是用来评估血糖调控药物疗效的一个简便易行的生物标志物。

胰岛素抵抗形成的机制还没有完全阐明，目前我们所知道的衰老对糖耐量受损产生影响的知识多来自于动物实验。一般来说，胰岛素受体的数量和亲合力似乎在动物一生中保持不变。我们对衰老影响受体后信号转导的了解也十分有限。虽然 GLUT4 的胞内水平并不发生变化，但对于老年的动物来说，当血糖水平上升时，这种转运蛋白在细胞膜上的数量显著减少。GLUT4 蛋白在质膜上的减少导致细胞对葡萄糖的摄取能力降低，从而间接引起血糖水平的升高。如不进行生活方式或治疗性干预，胰岛素抵抗会进展为 2 型糖尿病。

2 型糖尿病会损害微血管血流

美国糖尿病协会将 2 型糖尿病定义为空腹血糖浓度大于 126 mg/dl。2 型糖尿病的

诊断，也可以采用 OGTT，即口服葡萄糖 2 h 后血糖浓度大于 200 mg/dl。如果不采取任何干预措施，2 型糖尿病会引起多种继发性疾病，包括心血管疾病、神经系统疾病、肾脏疾病和视网膜病变等。2 型糖尿病引起其他疾病的具体机制尚不明确，但一般认为血供的减少是其中一个主要的原因。组织内血流的减少，在很大程度上是由结缔组织糖基化引发的微血管顺应性的下降造成的。这种顺应性的下降使得血管无法对心输出量变化做出相应的收缩或舒张反应，导致组织无法获得足够的血液量，从而引起组织氧供不足。氧缺乏使 ATP 的产生速率变慢，这造成许多细胞内的反应无法进行，从而导致细胞功能异常和 / 或细胞死亡。

血供减少引起的感觉神经元的损伤为我们了解 2 型糖尿病如何引发组织损伤提供了一个很好的例子。例如，当一个伴有感觉神经元损伤的 2 型糖尿病患者踩在一块碎玻璃上时，感觉神经元不会提醒大脑足底出现了伤口。这个患者不会感觉到疼痛，也不会取出玻璃或清理伤口。但是，这些处理对于糖尿病患者来说是十分重要的，因为血流量的下降使其正常的炎症 / 免疫反应都有所减弱。没有免疫反应帮助“清理”伤口，该患者被感染的风险就大大升高。如果不进行治疗，感染会导致广泛的坏死、坏疽，严重的甚至需要截肢。

糖代谢的改变可能增加 2 型糖尿病患者的细胞损伤

肾脏、视网膜和神经元不依赖于胰岛素的作用来摄取葡萄糖，葡萄糖可以自由进入这些部位的细胞。对于血糖正常的人来说，葡萄糖进入这些细胞用来满足即时的能量需要（糖酵解）或者作为能量储存起来（糖原生成）。然而，在糖尿病患者体内，血糖浓度远高于满足细胞能量需求所需要的量。过多的葡萄糖导致一些替代途径被激活，使一些不易代谢的化合物在体内积累。

多元醇通路通过产生山梨醇，可以将葡萄糖转化为果糖（图 9.30）。山梨醇和果糖引起细胞代谢改变，进而增加细胞的损伤。鉴于其亲水性质，山梨醇（一种醇类）不能穿过质膜进行扩散，因此会在细胞中累积。由此产生的渗透压会破坏正常的膜电位，从而使许多胞内反应速率变慢，甚至停止。此外，葡萄糖还原为山梨醇，会降低 NADPH 的浓度。NADPH 是一种对于维持细胞内还原型谷胱甘肽（GSH）的浓度很重要的电子载体。还原型谷胱甘肽通过清除羟基自由基（$^{\cdot}OH$），从而防止细胞膜形成过氧化脂质。果糖通常在细胞内的浓度非常低。相较于葡萄糖，果糖是一种能更有效地形成晚期糖基化终产物的糖类，在同等剂量下约是前者的 100 倍。因此，多元醇通路具有提高 2 型糖尿病患者本身水平已经很高的蛋白质糖基化的能力。

多元醇通路活性的增加已经在糖尿病狗模型中被证明可以导致视网膜病变。这意味着抑制醛糖还原酶的药物可能用于控制山梨醇 / 果糖诱导的细胞损伤，从而促使许多临床研究小组开展相关的实验。不过，动物和人体实验仅获得了部分成功。也就是说，醛糖还原酶抑制剂降低了多元醇通路的活性，但视网膜病变并没有得到缓解。针对抑制多元醇通路中果糖合成的另外一些药物的可行性，相关的研究目前正在进行中。

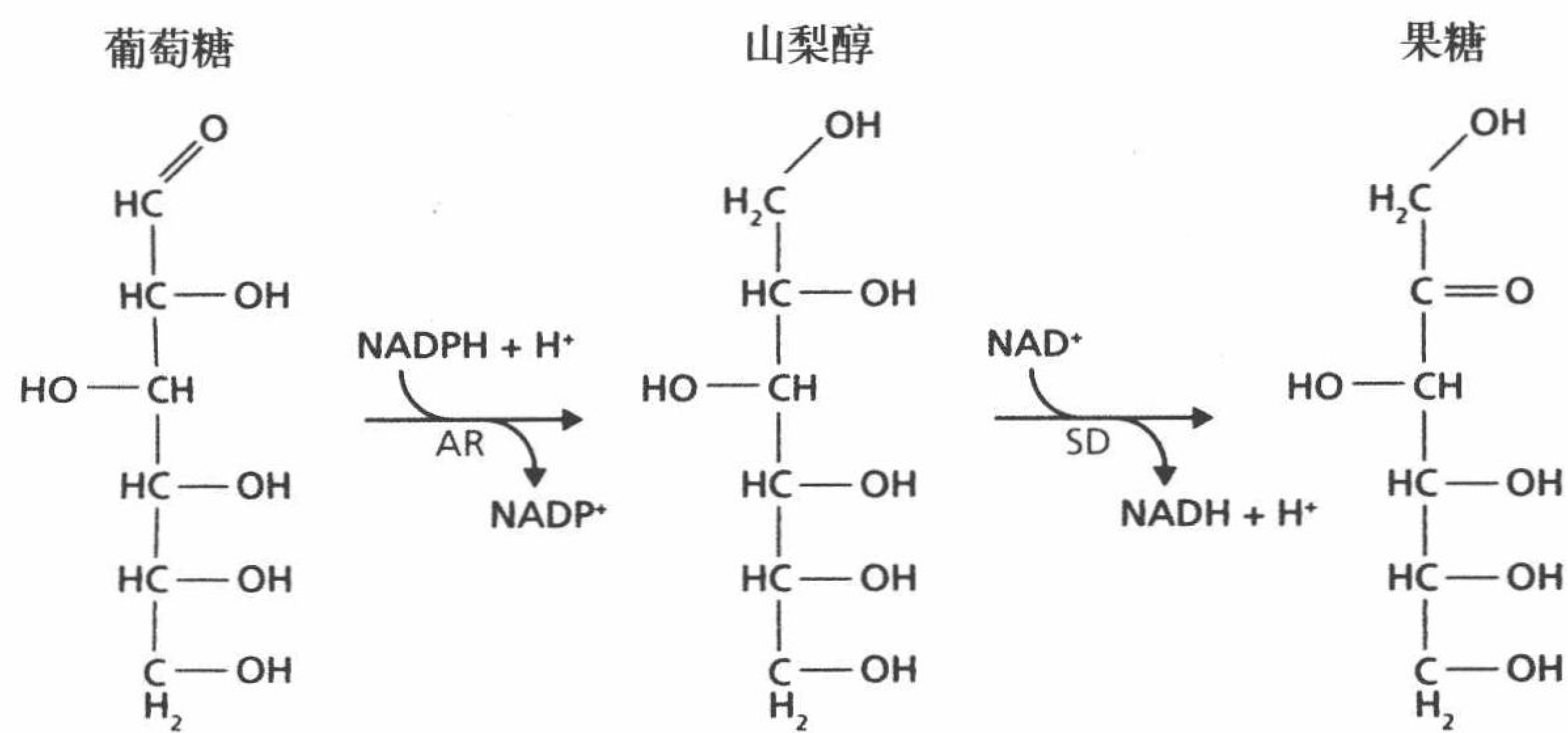


图 9.30　多元醇通路。当细胞内的葡萄糖浓度超过了细胞的能量需求，醛糖还原酶（AR）可以利用还原型 NADP（NADPH + H^+）贡献的氢离子，将葡萄糖还原为山梨醇。山梨醇脱氢酶（SD）通过提供氢离子给 NAD^+，催化山梨醇氧化为果糖的反应。

糖尿病的危险因素包括年龄、肥胖和遗传背景

尽管老年人群 2 型糖尿病的发病原因仍然不明，但目前已确定了一些危险因素。这些因素主要包括年龄、肥胖、缺乏体力活动和遗传 / 家族史。这些因素似乎都起着主要的作用，并且往往同时出现。2 型糖尿病的发病率随着年龄的增长而增加，并且，在最近的几十年间，所有年龄段的发病率都存在显著的上升（图 9.31）。虽然 2 型糖尿病新发病例不断上升的原因仍然不明，但同期肥胖人口的比例也在增加，提示肥胖可能在这一过程中起很重要的作用（图 9.32）。事实上，多数专家认为，2 型糖尿病新发病例的 80% 都是由肥胖引起的（信息栏 9.1）。

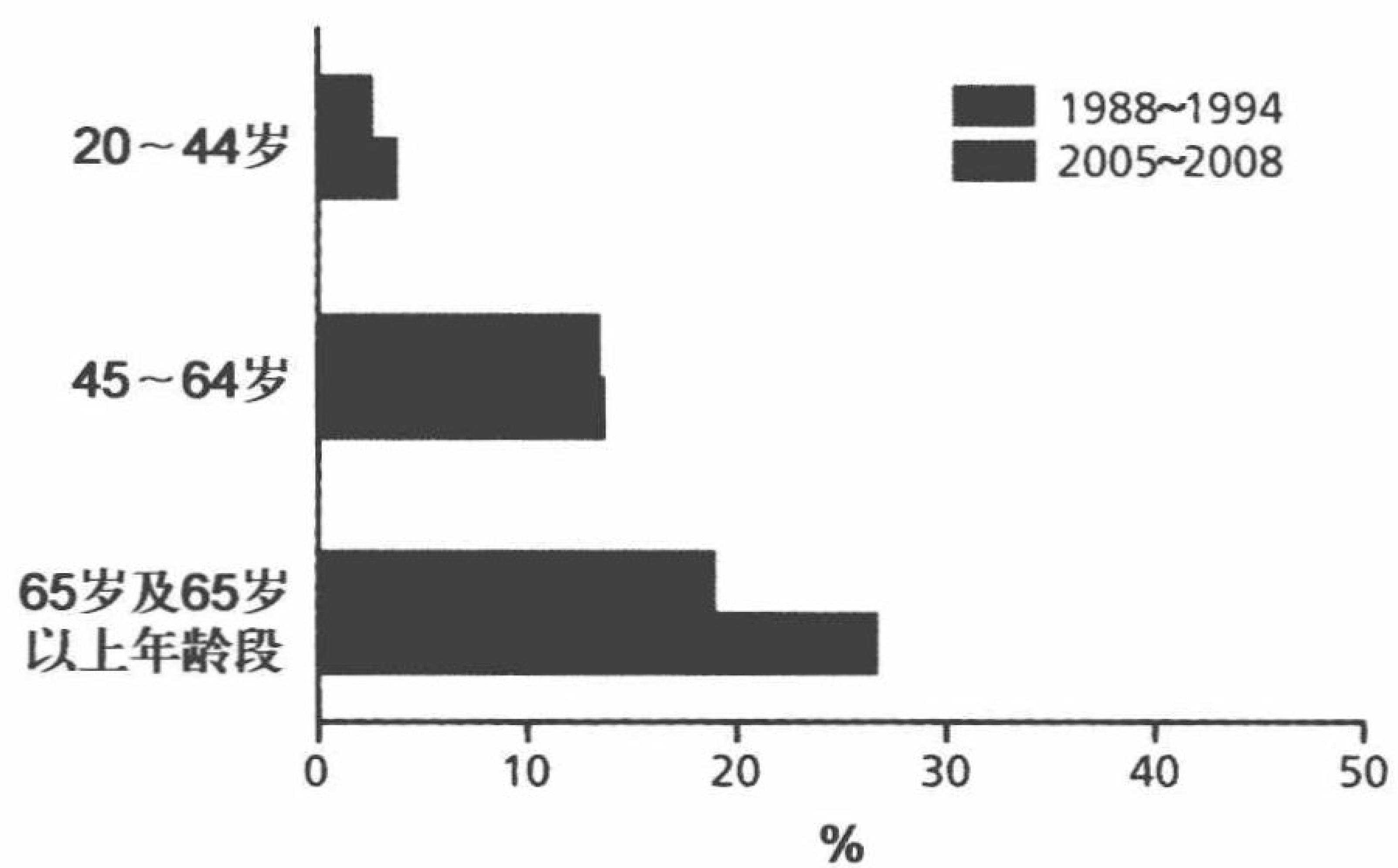


图 9.31　美国成年人中糖尿病的发病率。（数据摘自 National Center for Health Statistics, Health, United States, 2010: With Special Feature on Death and Dying, Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention, 2011.）

2 型糖尿病也与遗传有关。一些研究表明，在不涉及肥胖的情况下，2 型糖尿病的发病与家族史有关，这一点在具有亚洲或非洲血统的人群身上表现得尤为明显。不同的研究对于遗传对 2 型糖尿病影响程度的估计有所不同，但多数专家认为，约有 10% ～ 20% 的患者疾病的发生与遗传有关，而这种遗传关联还可能与代谢综合征有关，

如与包括冠心病、中风和糖尿病等疾病的发病风险相关。代谢综合征的特征是血液中存在高水平的甘油三酯、高水平的低密度脂蛋白、低水平的高密度脂蛋白，高血压，以及高血糖。代谢综合征反映的并不是某个基因或某些基因的突变，相反，与2型糖尿病类似，具有调节脂肪代谢缺陷（肥胖）和久坐生活方式的个体更易于患上代谢综合征。

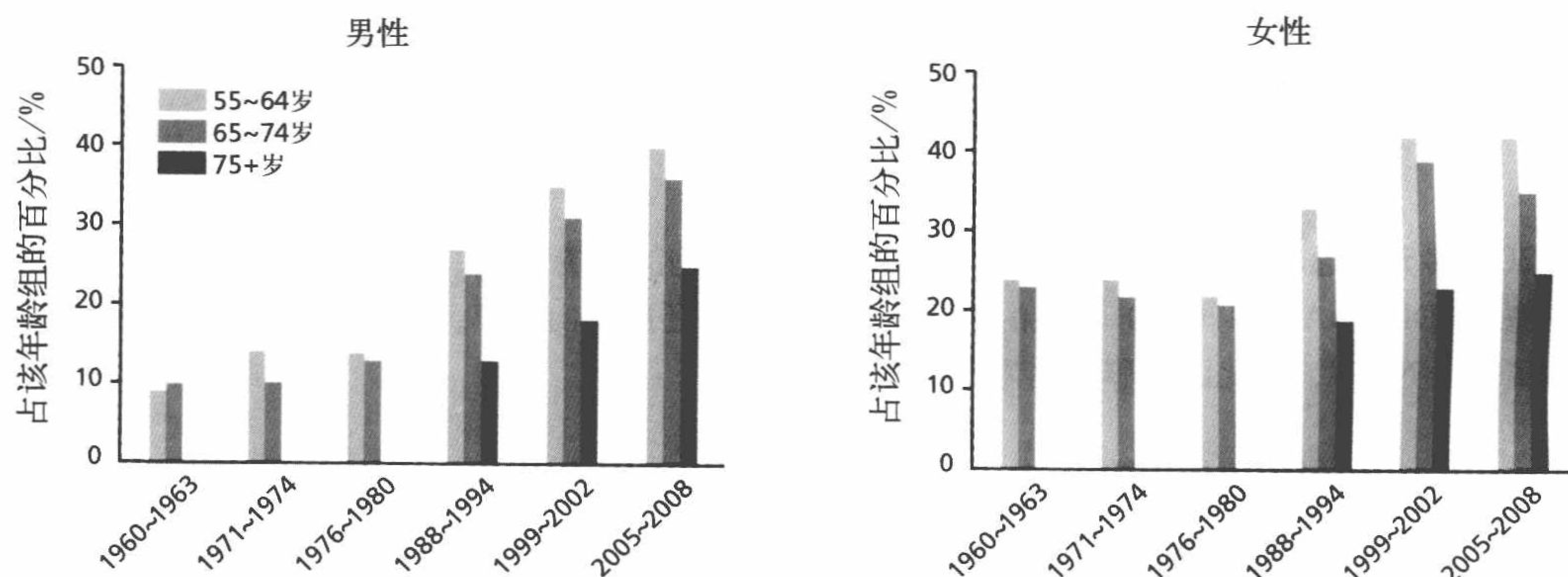


图 9.32 美国男性和女性中肥胖的发生率。肥胖的定义是 BMI>30。1988 年以前，没有收集 75 岁以上个体的数据。（数据摘自 National Center for Health Statistics, Health, United States, 2010: With Special Feature on Death and Dying, Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention, 2011.）

信息栏 9.1 肥胖和 2 型糖尿病：糖尿病预防项目组的研究

2 型糖尿病的发病率在进入老龄期后显著增加。在美国，从开始有准确数据记录的 1975 年到 20 世纪 90 年代初，65 岁及以上人口 2 型糖尿病的发病率一直接近于 8%。随后，65 岁以上人群罹患糖尿病的比例急剧增加，目前已达到约 18%。值得注意的是，在这段时间内，肥胖的患者也显著增多。这一关联使得很多研究者推测，2 型糖尿病的发生与肥胖密不可分。

医生们很早就认识到肥胖和 2 型糖尿病之间的关系，但标准的膳食建议，如膳食金字塔指南（图 9.33），在减少肥胖者体重方面起效甚微。肥胖和 2 型糖尿病的发生率从 20 世纪 90 年代到 21 世纪持续增加。好的消息是，1994 年上市的一类新药——双胍类药物，可以有效地控制血糖的水平，而不引起显著的副作用。由于血糖水平受到有效的控制，2 型糖尿病患者的并发症也显著减少。然而，双胍类药物，如二甲双胍（glucophage），只能用于疾病的治疗，而不能用于预防。许多医生仍然相信，对于胰岛素抵抗患者，预防是比治疗更好的选择。此外，几个备受推崇的营养学家也指出，比美国健康研究组（美国农业部，美国国立卫生研究院等）建议的更为严格的减肥项目应该被用于肥胖的预防，以达到降低 2 型糖尿病发病率的目的。

几个小规模研究表明，将 BMI 控制在 30 以下可以有效地预防 2 型糖尿病的发生，但这一结果仍有待于大型临床研究的验证。为此，美国各地 29 个独立研究中心的科研人员组成了一个协作小组，来检验降低胰岛素抵抗个体的体重，是否能

预防2型糖尿病的发生。该研究小组，称为糖尿病预防研究组（diabetes prevention program research group），记录了4年时间内，不同年龄、种族、遗传背景的男性和女性葡萄糖不耐受个体中2型糖尿病的发病率。这批人群被分为3个不同的治疗组：①服用850 mg剂量的二甲双胍，并采用膳食金字塔指南所建议的标准饮食；②服用安慰剂，并采用膳食金字塔指南所建议的标准饮食；③通过锻炼和食用低热量膳食的强化性减肥计划实现降低约7%体重的目标。

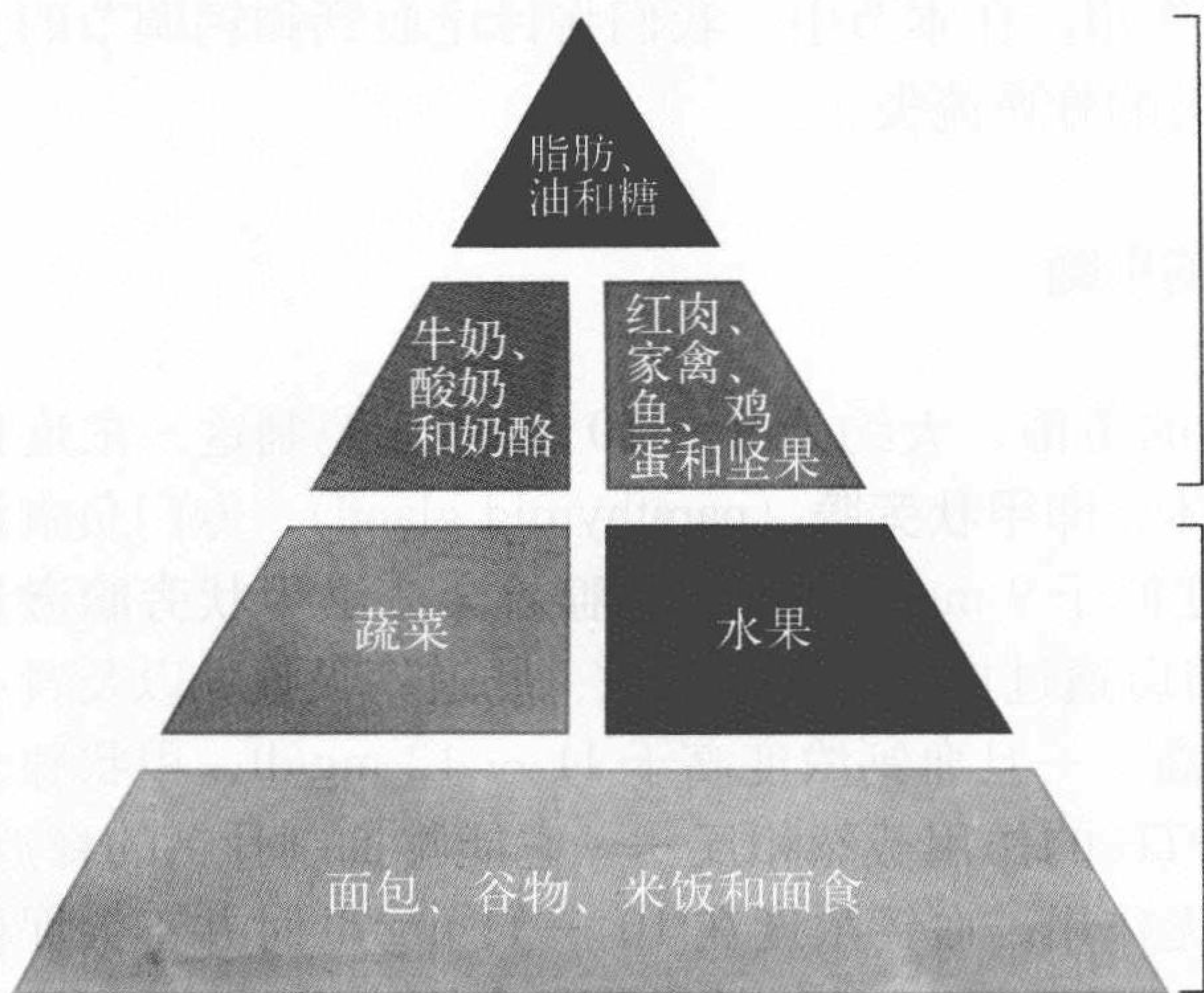


图9.33 膳食金字塔指南。本膳食金字塔指南的研制机构——美国农业部指出，按照指南的建议饮食有助于个体将体重保持在一个健康的水平。

研究结果十分直观(图9.34)。减肥组人群体重的减少比标准饮食组要明显多一些，4年时间平均减少了约5.6 kg。标准饮食并服用安慰剂组的人群体重没有明显的下降，而服用二甲双胍组的人群平均体重下降了2.6 kg。与之类似的是，减肥组人群2型糖尿病的发病率比标准饮食加安慰剂组低了58%。二甲双胍治疗比服用安慰剂能够更有效地预防2型糖尿病的发生，但其效果远不如强化减肥组。事实上，二甲双胍并没有减少60岁以上人群2型糖尿病的发病风险，只有强化减肥组能够达到这一目的。

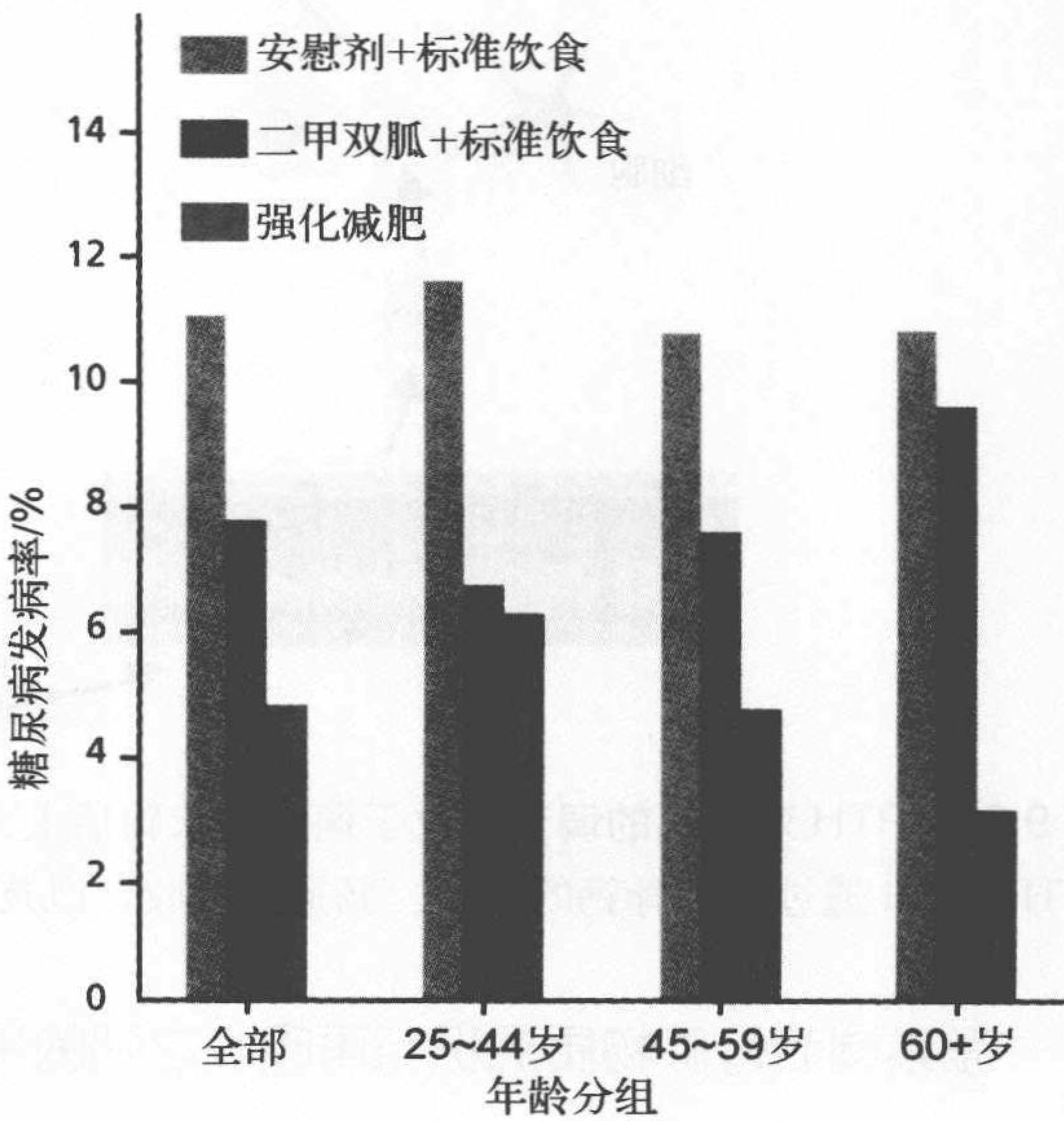


图9.34 参与糖尿病预防研究组研究的患者在4年中2型糖尿病的累积发生率。（摘自Diabetes Prevention Program Research Group, Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 326:393-403, 2002.）

骨骼系统和骨钙代谢

人类骨骼有三个主要的功能：①提供形成人体的强度和结构；②造血；③储存钙并参与血钙的调节。钙是人体内最丰富的矿物质，它与磷形成磷酸钙。磷酸钙是形成我们的骨骼和牙齿的一种坚硬、致密的材料。实际上，人体骨骼中含有机体 99% 的钙。其余的钙以血清钙离子（Ca^{2+}）的形式存在。钙对神经和肌肉行使正常功能至关重要，在血液凝固和许多酶促反应中也发挥作用。在本节中，我们将讨论血钙和钙调节的重要性。在下一节，我们讨论与年龄相关的骨质流失。

甲状腺和甲状旁腺激素调控血钙的平衡

血钙的浓度必须保持在一个很窄的范围，大约为 9 ～ 10 mg/dl。控制这一浓度极为重要，以至于机体进化出了一个腺体，即**甲状旁腺**（parathyroid gland），专门负责调节血钙浓度（图 9.35）。一旦血钙浓度低于 9 mg/dl，甲状旁腺就会分泌**甲状旁腺激素**（parathyroid hormone, PTH）。PTH 可以通过增加骨钙的释放、肠道钙吸收，以及肾小管对钙的重吸收等使血钙浓度得以升高。一旦血钙浓度高于 11 ～ 12 mg/dl，甲状腺会分泌**降钙素**（calcitonin）。降钙素与 PTH 的作用截然相反——它能够抑制骨钙的释放，但对肠道吸收钙或肾小管重吸收钙并无作用。血钙浓度在 10 ～ 11 mg/dl 时并不会促使降钙素的释放，在这种情况下，机体会通过增加尿液排放来降低血钙浓度。

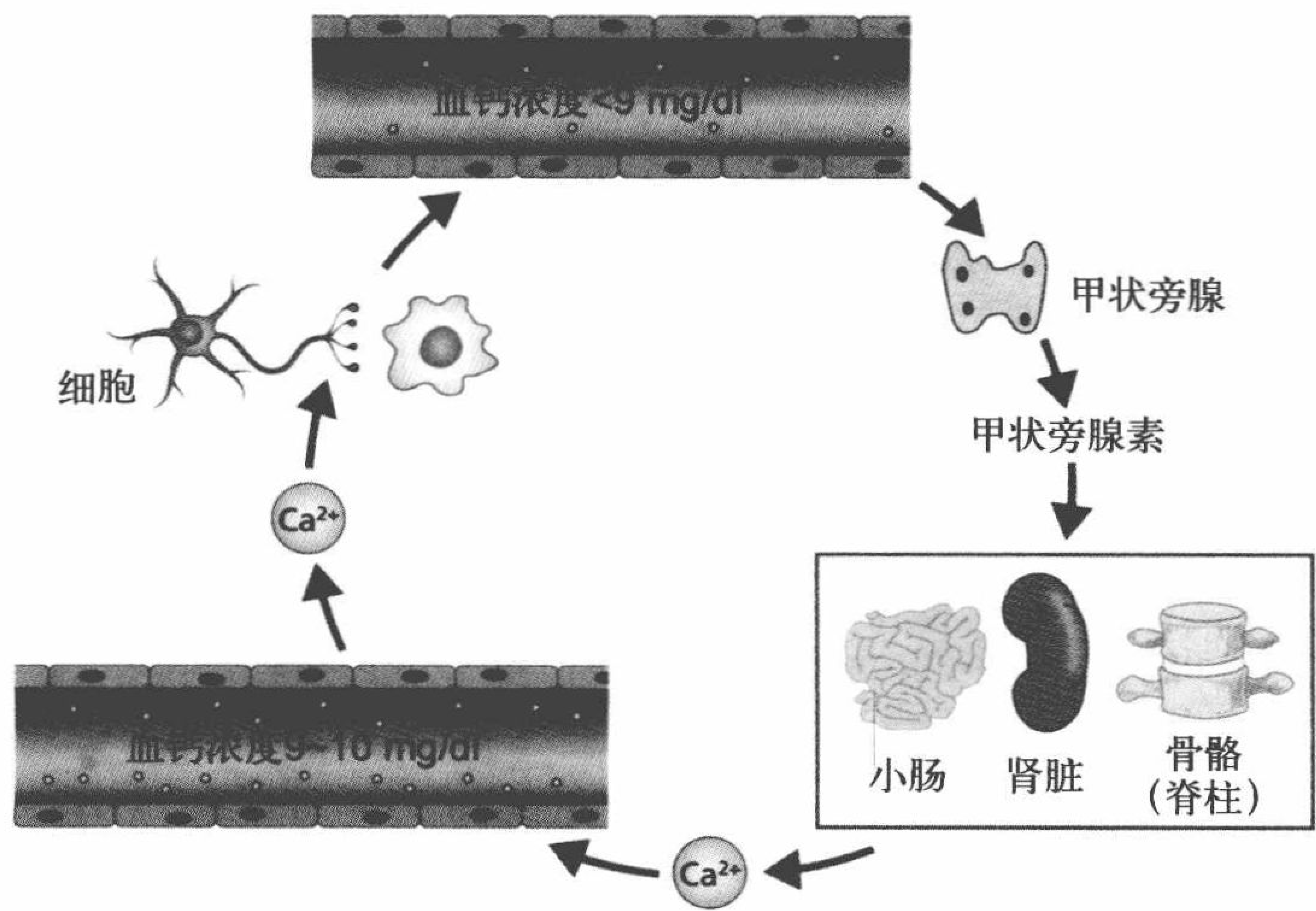


图 9.35 PTH 对血钙的调节。位于颈部甲状腺后上方的甲状旁腺，会在血钙浓度低于 9 mg/dl 时释放 PTH。PTH 通过增加骨钙的释放、肠道钙吸收，以及肾小管对钙的重吸收等使血钙浓度升高。

激素调节骨矿物质沉积与再吸收之间的平衡

激素能够调节**骨重塑**（bone remodeling），即成人骨组织持续降解并更新的过

程（图 9.36）。人体内有两种类型的骨——松质骨（或海绵骨）和致密骨。松质骨有丰富的血管，其结构形成一个较大的骨与血管接触的表面积。也就是说，与致密骨相比，钙离子可以很容易地进出松质骨。负责重构骨骼的细胞包括**成骨细胞**（osteoblast）、**破骨细胞**（osteoclast），以及少量的**骨细胞**（osteocyte）。在 PTH 的作用下，破骨细胞分泌蛋白酶，从而降解含有**羟基磷灰石钙** [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] 的胶原基质。羟基磷灰石赋予骨骼相当的硬度和强度。破骨细胞还可以分泌酸性物质，使羟基磷灰石分解成各种钙盐，主要是磷酸钙 [$Ca_3(PO_4)_2$]。这些钙盐的形成有两个重要的功能。首先，作为储备钙离子，能够快速地对 PTH 作出反应并被释放；其次，这些盐可以被成骨细胞利用，形成新的骨组织。

破骨细胞作用下的骨钙重吸收，会使得骨骼中先前由羟基磷灰石晶体占据的部分成为空洞。在没有新骨组织形成的情况下，骨矿物质含量将减少，骨骼的整体强度会降低。巨噬细胞“清理”破骨细胞留下的产物时会释放生长因子，这标志着新骨形成的开始。这些生长因子，包括转化生长因子 β（TGF-β）、血小板衍生生长因子（PDGF）和胰岛素样生长因子 1 和 2（IGF-1 和 IGF-2）等，刺激前成骨细胞分化为成熟的成骨细胞。成熟的成骨细胞可以向脱钙区域分泌胶原蛋白等形成基质的材料。成骨细胞还分泌碱性磷酸酶（alkaline phosphatase），从而促使非晶盐沉淀到新形成的基质上。在接下来的 2 ~ 3 个月，机体通过随机过程，将 Ca_3PO_4 转化为羟基磷灰石晶体，从而结束这部分骨骼的重塑周期。

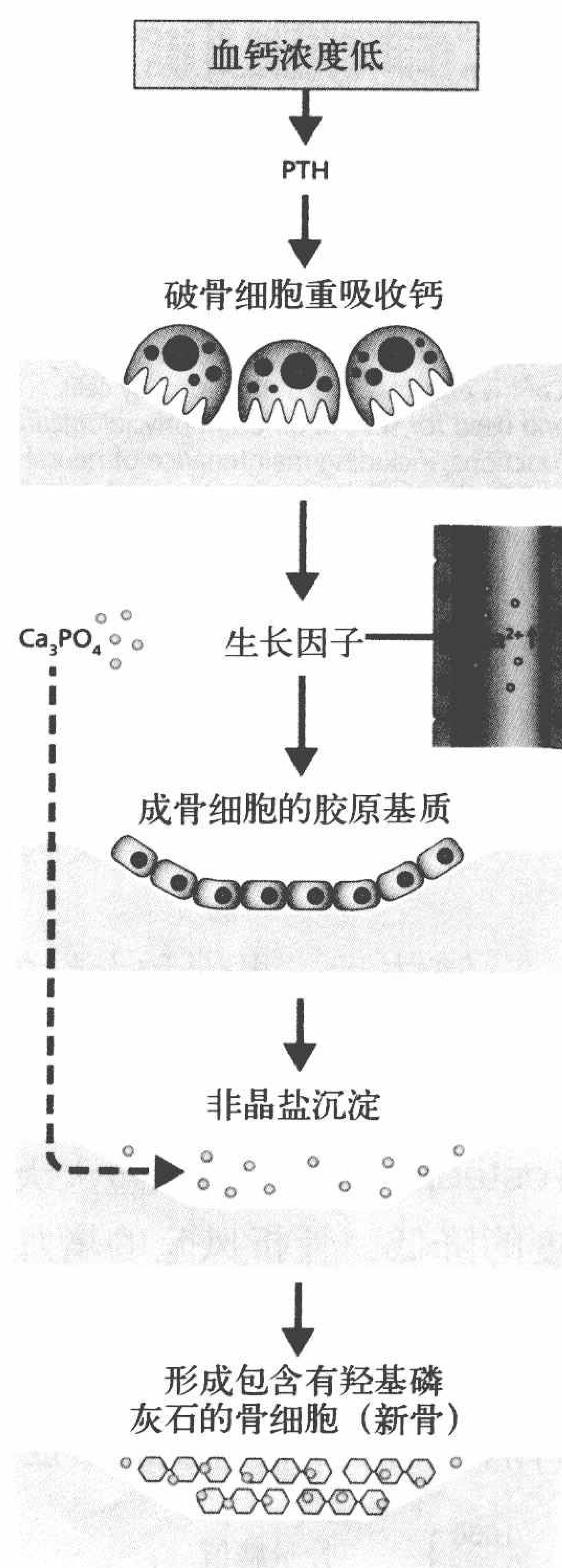


图 9.36　骨重塑的过程。当血钙浓度低于 9 mg/dl 时，甲状旁腺会释放 PTH，激活破骨细胞活性。破骨细胞消化骨基质，释放非晶盐、生长因子和钙离子。在生长因子刺激下，前成骨细胞发育为成熟的成骨细胞，以胶原基质填补脱钙区域。成骨细胞也释放碱性磷酸酶，这有助于非晶盐沉淀到新形成的基质上。经过一段时间，非晶盐形成羟基磷灰石，从而进一步促进成骨细胞和新骨的形成。

骨重塑过程在人的一生中持续进行，并由几个激素和生长因子共同调节（表 9.7）。早期发育过程中（青春期前）的骨骼矿化，反映了生长诱导激素和生长因子，如生长激素、胰岛素、IGF-1 和钙三醇（维生素 D_3），对于成骨细胞的刺激作用。睾酮和雌激素在青春期时促进男性和女性的骨骼生长。睾酮似乎可以刺激前成骨细胞分化为成熟的成骨细胞。具有高水平睾酮的女性，其在青春期开始后骨骼生长的时间更长，因此具有更多的峰值骨质。雌激素通过两种方式促进骨骼生长：①刺激成骨细胞活性；②抑制破骨细胞活性。尽管雌激素抑制破骨细胞活性的确切机制尚不清楚，但其可能通过刺激成骨细胞释放骨保护素（osteoprotegerin），抑制破骨细胞分泌蛋白水解酶。

表 9.7 一些激素对骨骼矿化的影响

激素	影响的骨细胞	对骨骼矿化的主要影响	随年龄增长增加 / 减少分泌
甲状旁腺激素（PTH）	破骨细胞	增加重吸收	没有变化
雌激素	成骨细胞	增加骨沉积	绝经后减少
	破骨细胞	减少骨吸收	
睾酮	成骨细胞	增加骨沉积	达到骨量峰值后减少
胰岛素 /IGF-1	成骨细胞	增加骨沉积	青春期后减少
生长激素	成骨细胞	增加骨沉积	青春期后减少
降钙素	成骨细胞	增加骨沉积	没有变化
甲状腺激素	成骨细胞	增加骨沉积	50 ~ 60 岁后减少

与年龄相关的骨骼疾病——骨质疏松症

50 岁后，男性和女性的平均身高均会降低。这种高度的下降反映了在骨量达到峰值后，骨矿物质含量降低引起的椎骨轻微压缩（图 9.37 和图 9.38）。女性在绝经后（约 50 岁左右），由于雌激素水平的下降，骨质会加速流失，使女性罹患**骨质疏松症**（osteoporosis）的风险大大增加。骨质疏松症是一种骨骼疾病，其特征为骨质量和强度的降低、骨折风险的增加。实际上，女性患者占到骨质疏松症病例的 80%。虽然男性也经历与年龄有关的骨丢失，但在 100 ~ 110 岁之前，一般不会进展为原发性的骨质疏松症（即仅由年龄相关的骨质损失引起）。另外，年轻男性可能由于药物、癌症和肾病引起**继发性骨质疏松症**（secondary osteoporosis）。

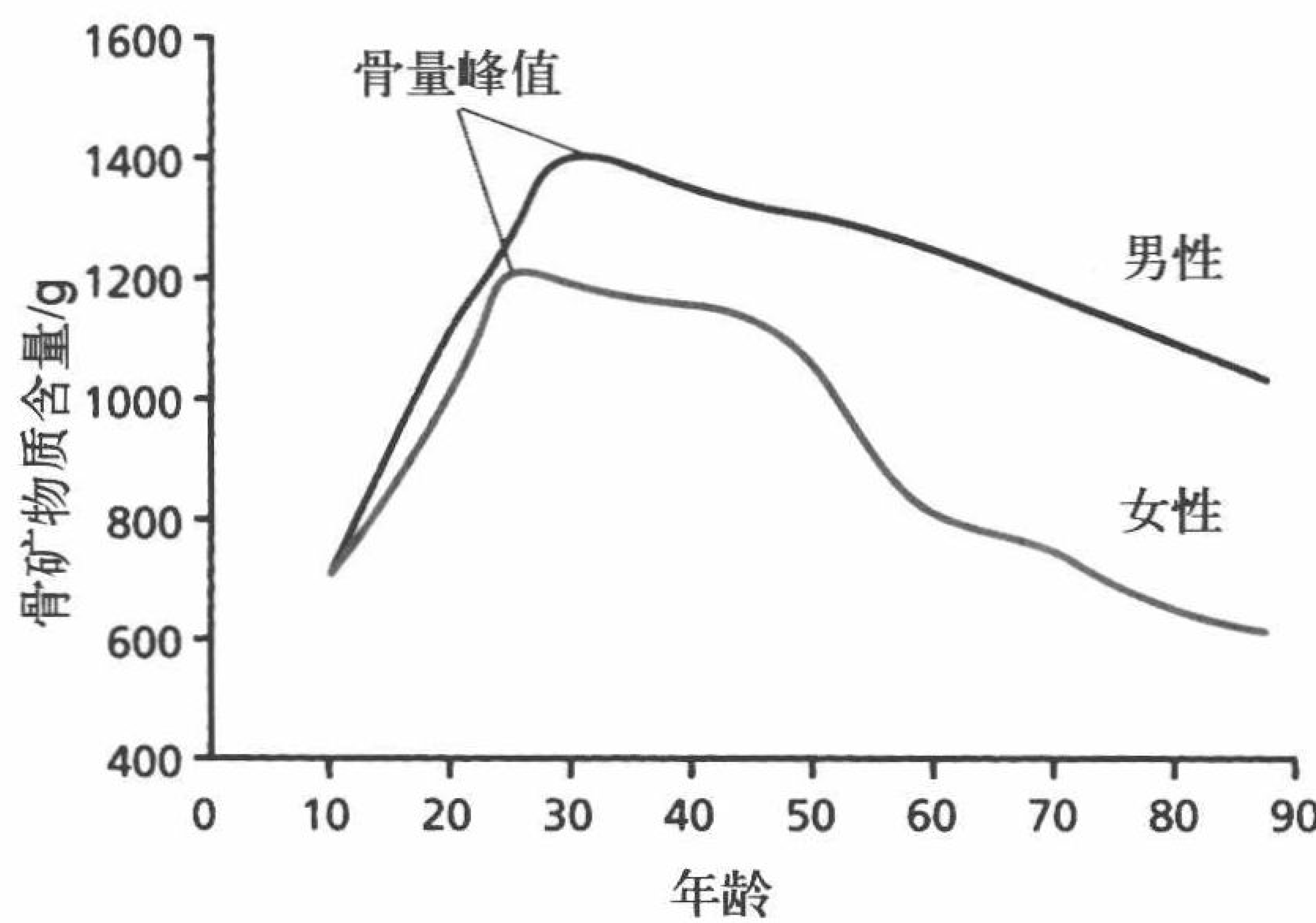


图 9.37 男性和女性总骨矿物质含量（BMC）分别随年龄发生的变化。女性比男性更早达到骨量的峰值。男性和女性在骨量达到峰值后缓慢丢失的速率相近。绝经期后（大于 50 岁），女性 BMC 下降的速率显著加快。（数据摘自 World Health Organization, Prevention and Management of Osteoporosis, WHO Technical Report Series 921, Geneva: World Health Organization, 2003.）

绝经后的妇女骨质流失的加快为我们提供了一个很好的机会去研究年龄相关的机能丧失与生殖寿命之间的关系。在本节中，我们会从女性生殖老化的角度讨论原发性骨质疏松症的病理进程，以及绝经后妇女如何由骨质流失进展为骨质疏松症的。

绝经期骨矿物质丢失增加可导致骨质疏松症

绝经后骨矿物质的加速流失，会使女性罹患骨质疏松症的风险大大增加。世界卫生组织建议骨质疏松症的诊断标准为髋关节或脊柱的骨密度 [bone mineral density, BMD，单位为 g（矿物质）/cm^2] 低于年轻人口正常均值的 2.5 个标准差（图 9.39）。为了便于各年龄组的比较，世界卫生组织将年轻正常人群的统计分布（平均值 ±SD）规定为 T 值。T 值≥ –1 为正常，即没有增加罹患骨质疏松症的风险。T 值在 –1 ～ –2.5 之间为**骨质减少**（osteopenia），会增加骨质疏松症的风险。值得注意的是，正常妇女的 BMD 在 60 岁以后会下降到骨质减少的范围，显示年龄是骨质疏松症一个主要的危险因素。尽管 WHO 提供的数据分布显示，大于 90 岁的女性通常都患有骨质疏松症，但由于数据有限，这一结果并不完全可靠。

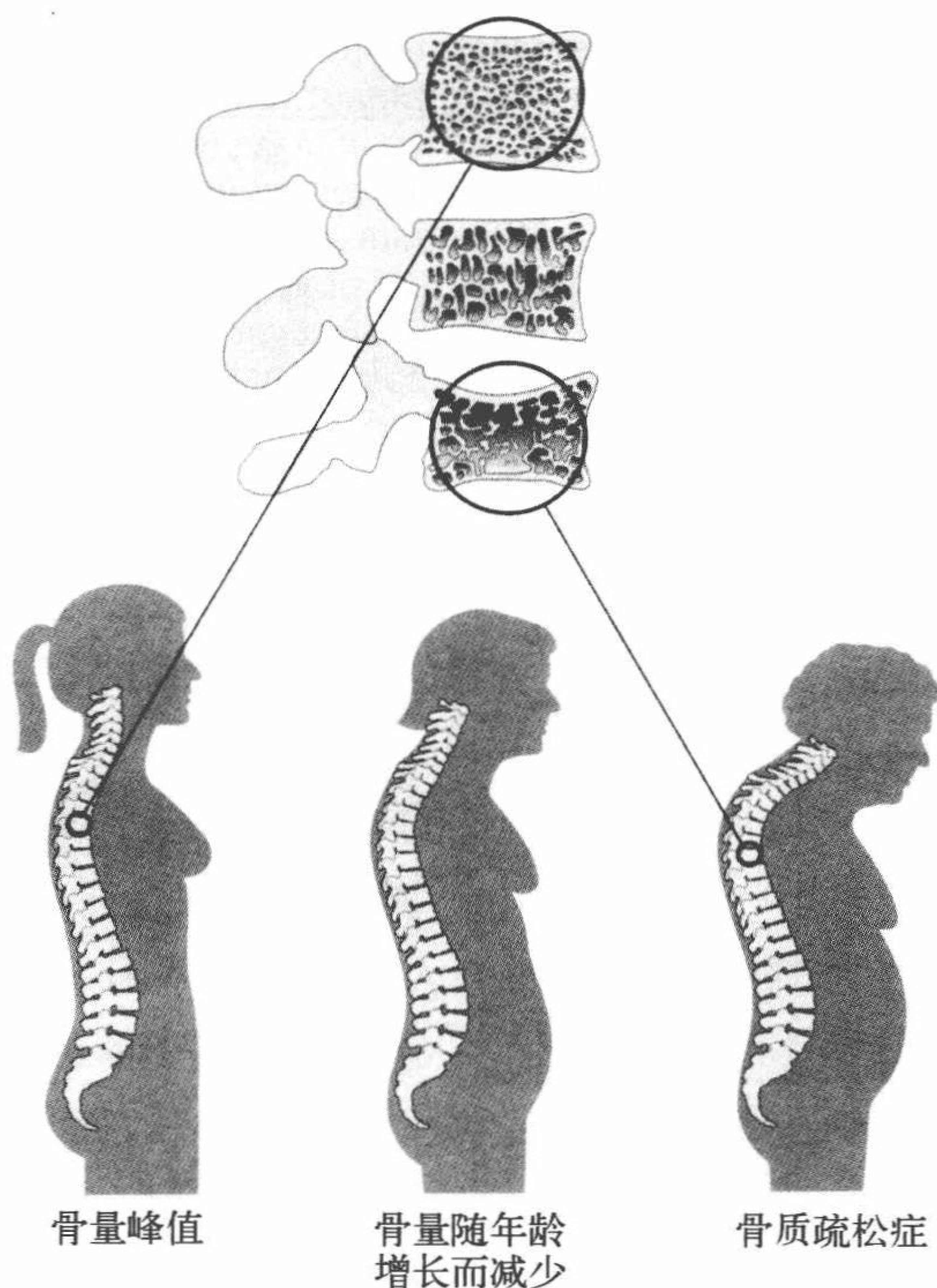


图 9.38　女性椎体骨质的损失造成身高降低。年龄相关性骨钙流失导致椎体被压缩，进而使得整个脊柱萎缩，身高降低。过量的骨钙流失还会导致骨质疏松症的发生，以及脊柱弯曲，也就是我们常说的驼背（Dowager's hump）。

环境因素对骨质疏松症的影响

100 多年前，德国外科医生 Julius Wolff 就发现，当负载增加时，骨骼会变得更为致密，亦即 BMD 增加。他的观察导致了沃尔夫定律的发现：骨骼的生长与其负载成正比。举例来说，职业网球运动员惯用手臂桡骨的 BMD 远大于另一手臂。高强度的负重

锻炼可以增加BMD，长期不使用则会导致BMD下降。这一经典效应，是在久卧患者和长时间不受地球重力影响的航天员中观察到的。因此，缺乏体力活动增加罹患骨质疏松症的风险。但是，中等强度运动是否能够增加BMD，目前仍不明确。以前久坐的女性，在绝经后进行适度的负重锻炼，BMD的增加最为显著。而经常进行锻炼的女性，BMD的增加则十分有限。

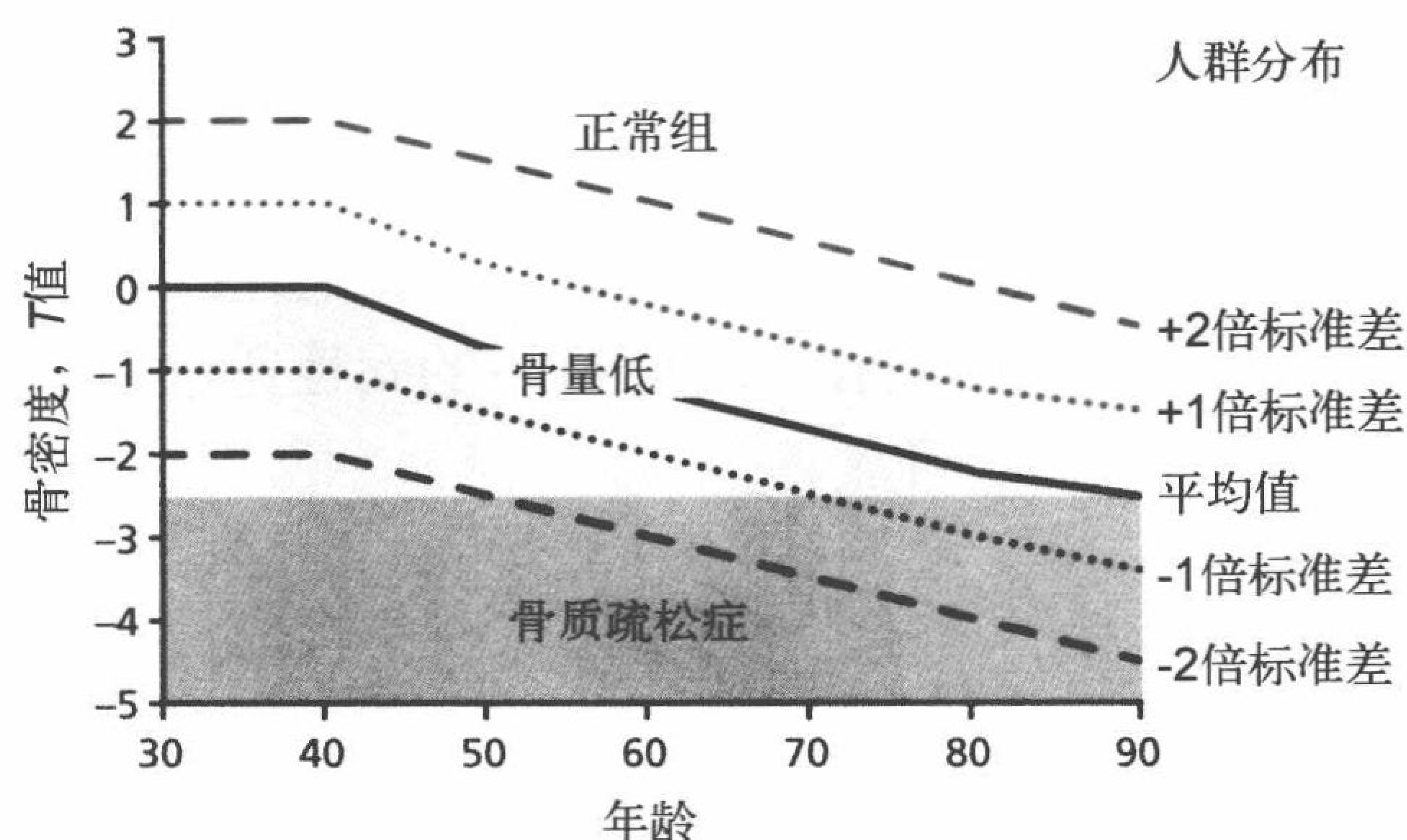


图 9.39 世界卫生组织发布的女性骨质疏松症诊断标准。骨质疏松症的诊断为髋关节或脊柱的骨密度（BMD, g/cm^2）低于年轻人口（绝经前，30 ~ 40 岁）正常平均值的 2.5 个标准差。这个值由 *T* 值来表示（左侧纵轴）。图线代表不同年龄段女性的 BMD 分布（右侧纵轴）。（数据摘自 World Health Organization, Prevention and Management of Osteoporosis, WHO Technical Report Series 921, Geneva: World Health Organization, 2003.）

之前我们提到过，雌激素调节PTH引起的骨重吸收作用，即通过刺激成骨细胞的骨质沉积或抑制破骨细胞的吸收作用来使机体储存骨质。因此，在绝经期或绝经后，雌激素浓度下降，骨骼会向血液中释放大量的Ca^{2+}。这些钙离子将从尿液中排出体外以维持血钙浓度稳定在9 ~ 10 mg/dl。尿中钙离子的增加往往超出了饮食的摄入，这种现象被称为负钙平衡。增加膳食钙离子的摄入往往可以在年轻、绝经前女性中消除负钙平衡，并有助于保持骨质。然而，对绝经后女性采取类似的措施并不能使其有效地将BMD维持在绝经前的水平。美国国家科学院建议绝经后妇女每日摄入1200 mg的钙。配合药物及体力活动，这一剂量可以有效地维持久坐人群的骨密度。

肠道需要维生素D来吸收食物中的钙离子。老年人进食量及暴露于紫外线（皮肤在暴露于紫外线时合成维生素D）的减少，都会导致机体用来吸收钙离子的维生素D减少。从食物中增加维生素D的摄取已被证明能够增加绝经后女性钙离子的吸收，但是多吸收的钙离子并未被证明能够增加未出现骨质疏松症的女性的骨密度。所以，尽管数据是相互矛盾的，临床医生往往建议同时增加维生素D及钙离子的摄入量作为一项预防措施。

女性的骨矿物质含量在25岁左右时达到顶点。此后，骨矿物质含量会缓慢下降，至绝经期会突然加速下降。绝经前后骨质丢失的速率，与个体骨矿物质在峰值时的多少无关。这一现象在图9.39中得到很好的体现。骨矿物含量峰值超过平均值1个SD的个体，其下降速率也和其他组的个体无显著差别。但是，这些女性终生都不会达到

骨质疏松症的阈值。事实上，骨密度格外高的妇女（高于平均值 2 个 SD），甚至可能都不会达到骨量低的门槛。换句话说，骨矿物质峰值越高的女性，在生命的后期中骨矿物质也就越多。因此，在峰值时力争达到遗传赋予的最大骨矿物含量，已经被广泛接受为降低骨质疏松症发病风险的首要方法。

帮助年轻女性达到其最大峰值骨量的主要建议包括：改善膳食中钙离子和维生素 D 的摄入，同时增加负重锻炼。如果年轻女性遵循美国国家科学院食品与营养委员会的建议，实现最大峰值骨量的可能性就会大大提高，也就是说，18 岁以下的女孩每天至少要摄入 1300 mg 钙和 5 mg 维生素 D。此外，在通过膳食摄入大量的特定维生素和矿物质的同时，还应进行更多的负重体育锻炼。

药物治疗可以减缓绝经后妇女的骨质流失

注重年轻女性的预防措施并不意味着老年妇女无法从运动或膳食改善中受益。然而，增加负重活动、膳食钙和 / 或维生素 D 的水平只能减慢而不能阻止绝经后妇女的骨质流失。对于达到骨量峰值后或绝经后的女性来说，停止骨质丢失，增加骨质含量只能通过药物治疗来实现。然而，与单独使用药物相比，增加体力活动、钙离子和维生素 D 的摄入并与药物治疗相结合，可以更显著地提高骨量并降低骨折率。下面我们简单介绍三种常见的用于增加绝经后妇女骨量的药物类型：雌激素、特异性雌激素受体调节剂（specific estrogen receptor modulator，SERM）和双膦酸盐。

因为雌激素可以刺激成骨细胞的活性（骨形成）并抑制破骨细胞的活性（骨吸收），雌激素替代疗法（也被称为激素替代疗法，或 HRT）作为预防绝经后妇女骨质流失的方法而受到广泛的认可也就不足为奇了。几乎所有的研究都发现，使用 HRT 作为骨质疏松症的疗法，可以增加骨量和 / 或降低骨折的风险。但不幸的是，最近的研究表明，HRT 在增加骨密度的同时，也会增加个体罹患乳腺癌的风险。这一问题使雌激素无法作为预防骨质流失或骨质疏松症的一线药物。目前，只有当其他疗法失败，或骨折引起的健康问题的风险超出患癌的风险时，才会使用雌激素替代疗法。

SERM 是一类具有选择性作用的化合物，具体的作用取决于它们结合的雌激素受体类型是 α 还是 β。例如,他莫昔芬（nolvadex）通过刺激成骨细胞的活性增加骨密度，同时会通过阻断内源性雌激素结合其受体而抑制乳腺癌的生长。但是，他莫昔芬会引起严重的副作用，对骨骼的作用相对较弱，这导致其主要用于癌症的治疗。雷洛昔芬（Evista®）是专门用于治疗骨质疏松症的药物，而且最近也被批准用于乳腺癌高风险个体的治疗。临床实验发现，相较于他莫昔芬，雷洛昔芬对减少髋部和脊椎骨折更为有效，尽管效果仍不如雌激素。雷洛昔芬不会引起他莫昔芬治疗时出现的严重副反应，即子宫炎性疾病和子宫癌患病风险的增加。

双膦酸盐是一组能诱导破骨细胞凋亡，从而抑制骨重吸收的化合物。双膦酸盐可以在正常的氧 - 磷酸键的位置形成一个碳 - 磷酸键，从而干扰 ATP 的正常合成。因为 ATP 酶只能使氧磷酸键断裂，碳 - 磷酸 ATP 的生成会在破骨细胞内积累至有毒的水平，从而导致细胞凋亡。美国食品药品监督管理局批准的 3 种双膦酸盐药物是阿仑膦酸钠

（Fosamax®）、伊班膦酸钠（Boniva®）和利塞膦酸钠（Actonel®）。这些药物都能够有效地减缓绝经后妇女的骨质流失速率，并降低其髋部和脊椎骨折的风险。目前，对于双磷酸盐类药物是否能够增加骨量，或只是简单地减少骨质的损失仍有一定的争议。

核心概念

- 人的神经系统由中枢神经系统（CNS），包括脑和脊髓，以及外周神经系统（PNS），即 CNS 以外的所有其他神经组成。
- 神经细胞（神经元）由三个基本部分组成：树突、胞体和轴突。
- 神经传递是通过细胞膜的一小部分去极化后形成动作电位进行传播的。
- 神经递质通过突触将电信号从一个神经元传递到另一个神经元。突触由突触前神经元的轴突、突触后神经元的树突，以及突触间隙组成。
- 人的大脑随年龄发生微小的变化，而且似乎不会显著影响大脑的功能。
- 淀粉样斑块和神经原纤维缠结这两种蛋白聚集物在大脑内的积累是与年龄相关的正常现象。
- 尽管阿尔茨海默病的病因还不明确，但其患者脑内往往会出现大量的淀粉样斑块和神经原纤维缠结。
- 阿尔茨海默病有三种主要的类型：早发型、迟发型和家族遗传型。早发型阿尔茨海默病与遗传相关，而迟发型则与遗传无关。
- 帕金森病是基底神经节黑质区域多巴胺能神经元缺失的结果。
- 心脏包括两个独立的泵：右侧负责将氧含量低的血液输送到肺；左侧负责向身体各个部位供给氧含量高的血液。
- 心脏和动脉血管的肌肉都是可兴奋组织，即它们能够在神经或激素的作用下产生动作电位。
- 心输出量由返回到心脏的血液量决定。心室对经静脉回流的血液作出反应，确定拉伸心肌所需的力量以射出血液。
- 动脉内胆固醇填充而形成的脂肪沉淀，在长期积累后形成动脉斑块。几乎所有的老年人都有动脉斑块。动脉斑块的过度积累会引发动脉粥样硬化。
- 年龄、吸烟、高血压和高血脂是冠状动脉疾病主要的危险因素。
- 65 岁以上的老年人中，一半以上患有高血压，即收缩压持续大于 140 mmHg 或舒张压大于 90 mmHg。
- 心脏衰竭的定义是心肌不能产生足够的收缩力以喷射血液，从而满足全身的氧气需求，也就是说心输出量的异常降低。
- 血糖由胰腺内分泌细胞释放的两种相互竞争的激素，即胰岛素和胰高血糖素调节，以稳定维持在 90 ～ 120 mg/dl。血糖浓度必须维持在这一水平，因为大脑主要使用血糖作为能量来源。
- 胰岛素通过启动细胞内的信号级联反应来促进细胞摄取葡萄糖。同时，胰岛素也调节脂肪和蛋白质的代谢。
- 胰岛素抵抗是指胰岛素不能有效刺激葡萄糖被摄取到细胞中，它是 2 型糖尿病

的主要危险因素。

- 2 型糖尿病的主要后果是损害微血管血流。没有足够的血供，组织可能被损坏，甚至死亡。
- 据估计，超过 80% 的 2 型糖尿病的新发病例由肥胖引起。保持健康的体重被认为是最好的预防措施。
- 男性和女性在生育期后骨矿物质含量均会有所下降，但女性的下降幅度更大。
- 雌激素通过促进成骨细胞活性，并抑制破骨细胞活性来促进骨骼生长。因此，相较于 25 ～ 50 岁这一阶段，更年期骨矿物质含量的流失显著加快。
- 过量的骨质损失可导致骨质疏松症，并使骨折的风险显著增加；女性占骨质疏松症患者的 80%。
- 运动与膳食中钙和维生素 D 的含量可以影响人体骨矿物质含量。虽然在绝经后增加体力活动和膳食中钙的水平已被证明可以有效地减缓骨质流失，但其综合效果十分有限，对于骨质疏松症的预防只有很小的作用。
- 骨质疏松症的主要预防措施是鼓励 14 ～ 30 岁之间的女性增加运动量和钙的摄入量，以使峰值骨质总量达到最大。

讨论问题

Q9.1　正如你在前面章节中了解到的，受损蛋白质的积累可能是衰老的症状，将这一理论应用到阿尔茨海默病和帕金森病中，解释为什么 β 折叠的蛋白质结构可以形成蛋白聚集体，如形成淀粉样斑块。

Q9.2　说出三种不同类型的阿尔茨海默病。哪种类型与遗传最相关？哪种类型最常见？

Q9.3　考虑动脉的解剖结构，介绍与年龄有关的动脉结构变化如何导致了血液流量和压力的改变，并在你的解释中涵盖流体动力学理论。

Q9.4　评价下面的 Frank-Starling 机制图（图 9.40）。如何理解这一机制能够解释充血性心脏衰竭的原因？

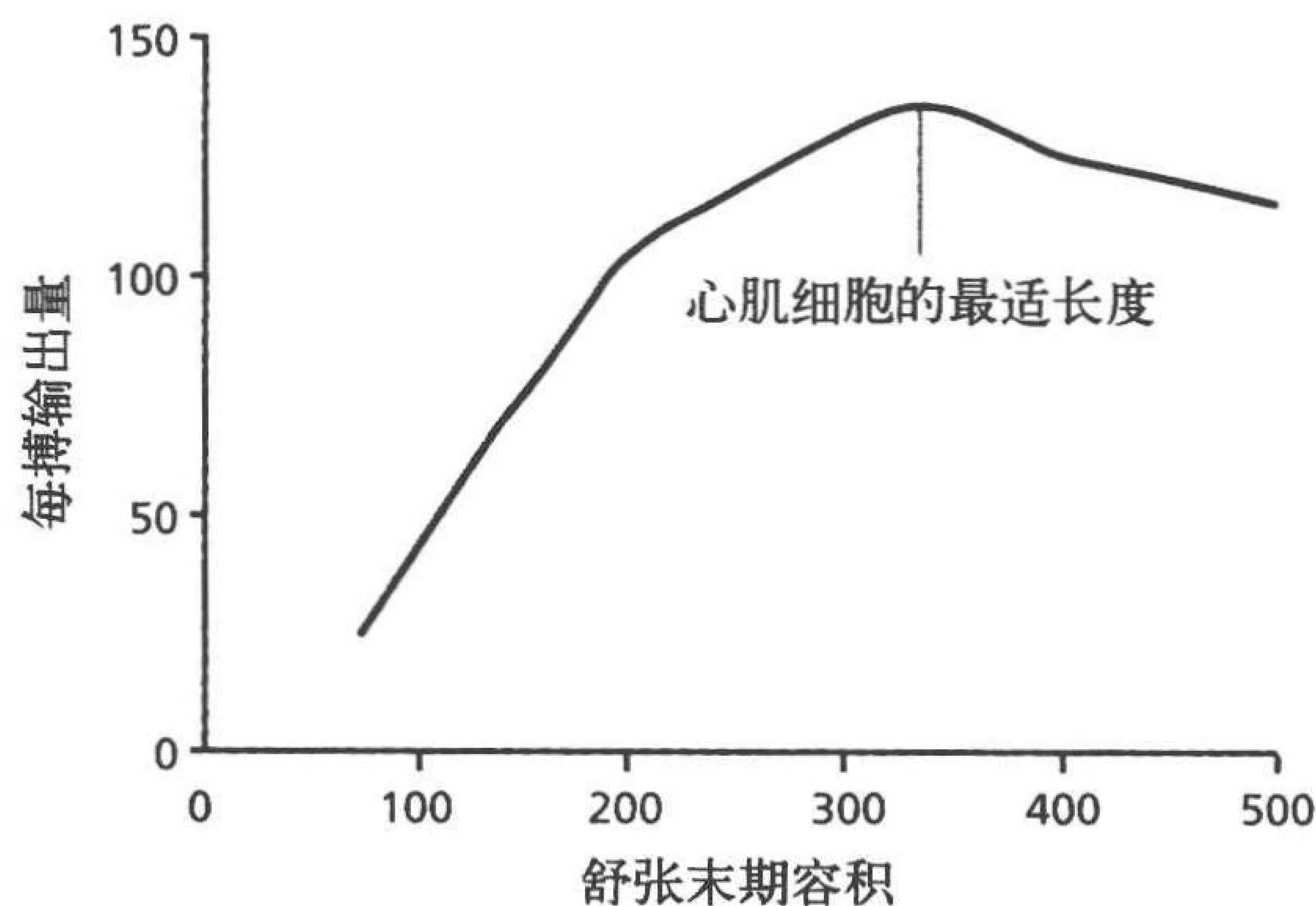


图 9.40

Q9.5 解释冠状动脉疾病为何会导致心室颤动而致死。

Q9.6 简要说明为什么相比死亡率，患病率可以更好地作为心血管疾病的指标。

Q9.7 2 型糖尿病是通过口服葡萄糖耐受实验来诊断的。简要描述口服葡萄糖耐受实验和 2 型糖尿病的诊断标准。什么情况是糖耐量受损但非 2 型糖尿病?

Q9.8 阐述 2 型糖尿病造成的随年龄增加的身体伤害。

Q9.9 解释为什么预防骨质疏松症的策略只对年轻妇女有效（14 ~ 30 岁），而对绝经后的妇女无效。

Q9.10 尽管骨量下降是一个正常的伴随衰老而发生的现象，解释为什么相同年龄的绝经后女性骨量下降程度明显高于男性。

扩展阅读

神经系统和神经信号

Widmaier EP, Raff H & Strang KT (2004) Neuronal signaling and the structure of the nervous system. In Human Physiology: Mechanisms of Body Functions, 9th ed. Boston: McGraw Hill, pp 153-204.

与年龄有关的中枢神经系统疾病：阿尔茨海默病和帕金森病

Dawbarn D & Allen SJ (eds) (2007) Neurobiology of Alzheimer's Disease, 3rd ed. London: Oxford University Press.

Devine MJ & Lewis PA (2008) Emerging pathways in genetic Parkinson's disease: tangles, Lewy bodies and LRRK2. *FEBS J* 275:5748-5757.

Mobbs C (2006) Aging of the brain. In Principles and Practice of Geriatric Medicine (Pathy MJ, Sinclair AJ, Morley JE eds), 4th ed. Hoboken, NJ: Wiley, p 47-51.

National Institute on Aging (2008) Alzheimer's Disease: Unraveling the Mystery. www.nia.nih.gov/sites/default/files/alzheimers_disease_unraveling_the_mystery.pdf.

Nourhashemi F, Sinclair AJ & Vellas B (2006) Clinical Aspects of Alzheimer's Disease. In Principles and Practice of Geriatric Medicine (Pathy MJ, Sinclair AJ, Morley JE eds), 4th ed Hoboken, NJ: Wiley, pp 1083-1093.

Parkinson J (2002) Classic articles: an essay on shaking palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14:223-236.

Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. (2007) Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology* 29:125-132.

Playfer JR (2006) Parkinson's disease and parkinsonism in the elderly. In Principles and Practice of Geriatric Medicine (Pathy MJ, Sinclair AJ, Morley JE eds), 4th ed. Hoboken, NJ: Wiley, pp 765-776.

Shenk D (2001) The Forgetting: Alzheimer's, Portrait of an Epidemic. New York: Random House.

Verhey FRJ (2009) Alois Alzheimer (1864-1915). *J Neurol* 256:502-503.

Wong PC, Price L & Tanzi RE (2008) Alzheimer's disease: genetics, pathogenesis, models, and experimental therapeutic. In Molecular Biology of Aging (Guarente LP, Partridge L, Wallace DC eds). Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, pp 371-407.

Yoshikai S, Sasaki H, Doh-ura K, et al. (1990) Genomic organization of the human amyloid beta-protein precursor gene. *Gene* 87:257-263.

心血管系统

Widmaier EP, Raff H & Strang KT (2004) Cardiovascular physiology. In Human Physiology: Mechanisms of Body Functions, 9th ed. Boston: McGraw Hill, pp 375-466

心血管系统与年龄相关疾病

Lakatta EG (2003) Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 107:490-497.

Lakatta EG & Levy D (2003) Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: aging arteries-a "set up" for vascular disease. *Circulation* 107:139-146.

Lakatta EG & Levy D (2003) Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part II: the aging heart in health-links to heart disease. *Circulation* 107:346-354.

National Center for Health Statistics (2011) Health, United States, 2010: With Special Feature on Death and Dying. Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention, p 563.

Patterson C (2006) In Handbook of Models for Human Aging (Conn PM ed). Boston: Elsevier, pp 865-871.

Stott DJ (2006) In Principles and Practice of Geriatric Medicine (Pathy MJ, Sinclair AJ. Morley JE eds), 4th ed. Hoboken, NJ: Wiley, p 96.

内分泌系统和血糖调节

Widmaier EP, Raff H & Strang KT (2004) Chapters 11 and 16. In Human Physiology: The Mechanisms of Body Function, 9th ed. Boston: McGraw Hill, pp 331-374; 605-642.

内分泌系统与年龄相关疾病——2 型糖尿病

American Diabetes Association. www.diabetes.org.

Diabetes Prevention Program Research Group (2002) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 326:393-403.

Gregg EW, Cheng YJ, Narayan KM, et al. (2007) The relative contributions of different levels of overweight and obesity to the increased prevalence of diabetes in the United States: 1976-2004. *Prev Med* 45:348-352.

Magkos F, Yannakoulia M, Chan JL & Mantzoros CS (2009) Management of the

metabolic syndrome and type 2 diabetes through lifestyle modification. *Annu Rev Nutr* 29:223-256.

Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. (2009) Body-mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 373:1083-1096.

骨骼系统和骨钙代谢

Guyton AC & Hall JE (2001) Parathyroid hormone, calcitonin. calcium and phosphate metabolism, vitamin D. Bone, and teeth. In Textbook of Medical Physiology, l0th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, pp 899-915.

骨骼与年龄相关疾病——骨质疏松症

Beck BR & Snow CM (2003) Bone health across the lifespan-exercising our options. *Exerc Sport Sci Rev* 31:117-122.

Frost HM (2001) From Wolff's law to the Utah paradigm insights about bone physiology and its clinical applications. *Anat Rec* 262:398-419.

Seeman E (2003) Invited review: Pathogenesis of osteoporosis. *J Appl Physiol* 95:2142-2151.

Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (1997) Institute of Medicine Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC: National Academies Press.

Suzuki A, Sekiguchi S, Asano S & ltoh M (2008) Pharmacological topics of bone metabolism: recent advances in pharmacological management of osteoporosis. *J Pharmacol Sci* 106:530-535.

Troen BR (2003) Molecular mechanisms underlying osteoclast formation and activation. *Exp Gerontol* 38:605-614.

World Health Organization (2003) Prevention and Management of Osteoporosis. WHO Technical Report Series 921. Geneva: World Health Organization.

（常 江 张 果 译）

第 10 章　调控人体衰老与长寿

“我们的想法是使夭折尽可能晚地发生。”

——Ashley Montagu，人类学家（1905—1999）

从有记录的历史开始，人类就试图寻找青春的源泉。塑造了当今社会的原始文化和宗教记录显示了那些极为长寿的人物，如穆斯林、犹太教徒和基督徒的祖先亚伯拉罕活到了 200 岁。亚伯拉罕与圣经人物玛土撒拉相比只是一个少年而已，后者据说活到了 969 岁。此外，许多宗教涉及一个核心理念：在世界上的某个地方，如天堂或极乐世界，由衰老带来的痛苦和苦难都会消失。坚信永生是可能的、痛苦可以结束，反映了人类最基本的本能之一——生存。

文化的力量和本能的行为推动了人类延长寿命的愿望，对此科学家们也不能幸免。有些生物老年学家认为人类已经生活在一个衰老和长寿的调控将会很快得到普及的时代。例如，这些科学家声称，随着干细胞研究的不断进展，人类将用自己的 DNA 为模板得到新的器官，以取代那些随着年龄增长不断老化的器官。大众媒体和科学论文中有关人能够活到 100 岁，以及为什么这会成为普遍而非个别现象的预言比比皆是。

这些关于长寿的预测是基于当前研究结果的一个现实解读吗？抑或，它们只是人类努力延长自己在地球上生存时间的希冀和渴望？在本章中，我们将讨论衰老和长寿调控的研究现状。我们首先讨论生物学衰老，然后介绍仅有的两种已被研究证实能够调节衰老或长寿的干预措施：①减少热量摄入；②维持贯穿整个生命历程的体能活动。最后，我们将简单讨论阻止人类衰老和（或）延长寿命可能具有的意义。

调控生物衰老

从前面的章节中我们了解到，衰老和长寿的原因目前是已知的。衰老是由随机无序的、能引起细胞功能改变的生物分子的破坏引起的。寿命——这里指的是与衰老无关的生命的长度——成了为成功繁殖而筛选出的基因的副产物。衰老与长寿的生化和生理机制还不完全清楚。尽管如此，许多生物老年学家都同意这一点：衰老速率和寿命的改变反映了受损蛋白质在细胞内累积的程度。

在本节中，我们将讨论为什么衰老无法进行调控，然后阐述为了理解衰老的生物学基础还需要开展哪些研究。

衰老无法改变

我们生存、变老、死亡。虽然衰老是我们大多数人想阻止，或至少延缓的，但一个简单的事实是：衰老不能得到调控。要理解为什么会是这样，你必须接受前面章节中讨论的生物系统的三个重要原则：①衰老不会进化；②生物体受与非生物体相同的热力学定律的约束；③热力学第二定律随机但持续运行。由于衰老没有进化，因此就没有基因调控这一过程。基于热力学第二定律的随机性特征，衰老必然是随机的事件。在生物体内发生着不计其数的反应，并且每一个反应都必须符合热力学第一和第二定律，这是宇宙中无可争辩的真理。宇宙的力量推动着每一个化学反应（即便是最微小的）朝着熵增加和更加无序的状态进展。在某一瞬间，这些发生在生物体内的某个反应，在熵值超过自由能的某个系统中发生。这样，就会出现分子保真度的丢失和损伤蛋白质的积累。这将启动最终导致细胞功能丧失的连锁反应。随着时间的推移，所有的人体细胞都会出现分子保真度的丢失。人类基本上不能，甚至永远都无法改变宇宙的这一基本事实。

然而，你也许要反驳，热力学定律仅适用于封闭的系统，即一个没有环境因素输入的系统。而生物体是开放的，存在与环境不断的交互作用，也许我们可以进行干预以抵消第二定律的影响。事实上有些人声称，20 世纪人类的干预导致了前所未有的预期寿命的增长，已经证明了生物系统能够成功地应对热力学第二定律。然而，对 100 多年来预期寿命增长的仔细研究显示，我们更多的是在疾病的防治方面取得了进展，衰老的问题仍然没有得到解决。如图 10.1 所示，从 20 世纪到 21 世纪的第一个 10 年里预期寿命确实增加了。但是，1900 ～ 1950 年之间预期寿命的增加是由于婴儿死亡率的降低、儿童疾病导致的死亡数的减少，以及在生育周期结束前致死性传染病的减少。1960 年以后预期寿命缓慢的增长是由于随着医疗技术的发展，曾经使中老年人无法达到更长寿命的主要疾病逐渐被攻克了。例如，那些以前因心脏病发作而在五六十岁就丧命的人，由于能够在发病前及时诊断并治疗心脏问题，现在都可以活到七八十岁了。因此，在 20 世纪寿命的增加是由于控制了年龄相关的疾病，而非衰老本身。

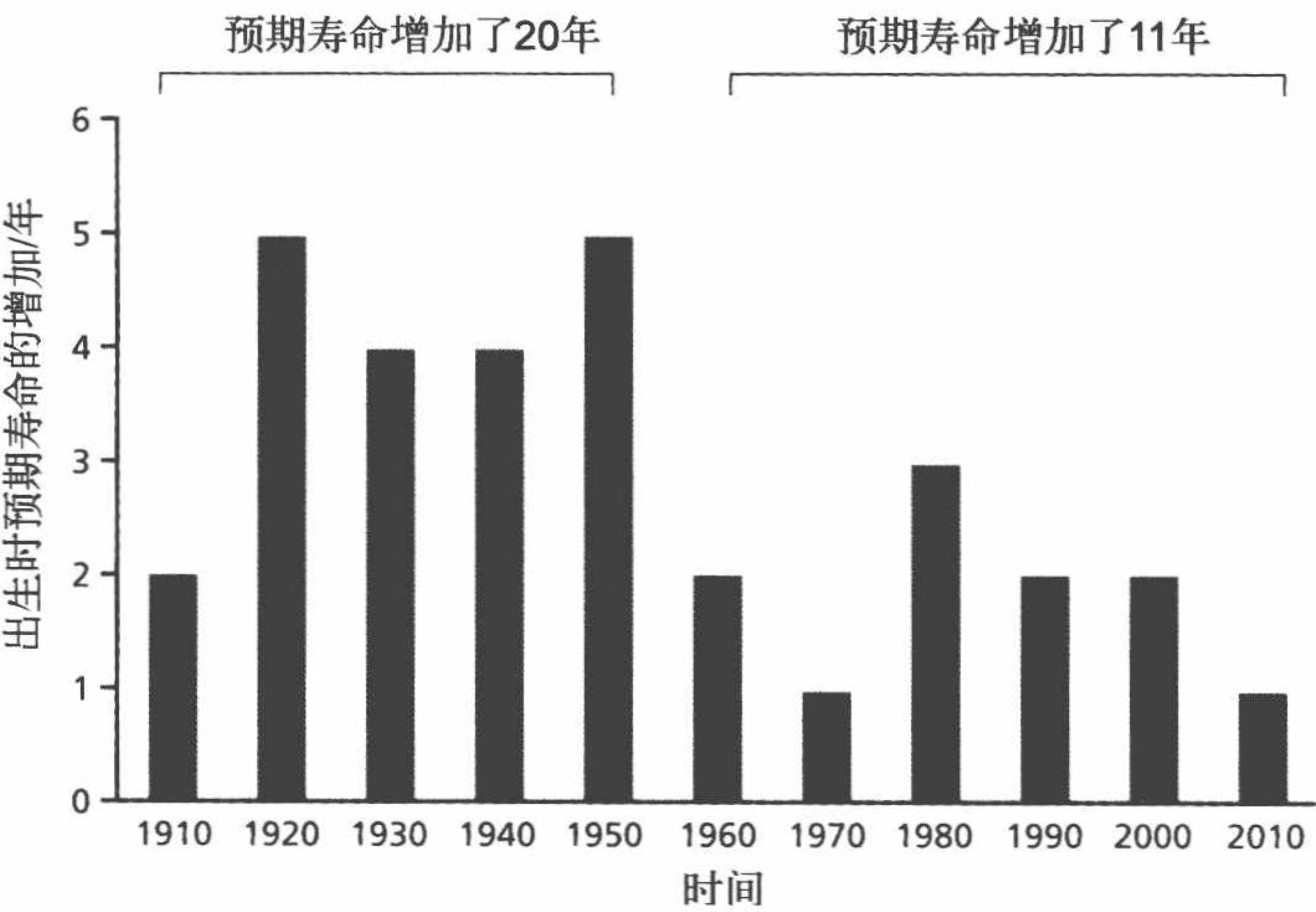


图 10.1 1910 ～ 2010 年出生预期寿命每 10 年的增加值。注意预期寿命增长的 60% 发生在 20 世纪的前 50 年，反映了婴儿死亡率的降低和疾病控制的改善。（数据摘自 F.C. Bell 和 M.L. Miller, Life Tables for the United States Social Security Area: 1900-2100, Washington, DC: Social Security Administration, 2005, p 194.）

一些科学家认为，生物技术的快速发展将导致抗衰老疗法的出现。这些研究人员指出，干细胞研究的进展（特别是在恢复与年龄有关的功能丧失方面）具有很好的前景。也有人认为，通过人类自身细胞体外生长培养出的器官将可以取代那些因衰老或疾病而损坏的器官。无疑，未来这两种疗法都将得以实现，并将引起寿命期望值的增加。但摆在我们面前的问题是，这些干预可以控制衰老吗？答案很明确："不能"。它们只能推迟无法避免的衰老。即便你修复一个组织或器官，身体的另外一个系统可能会出现问题。膝关节置换术是老年人常见的手术，但它并没有使肾脏细胞的损伤累积停止。就像 19 世纪发现热力学定律的物理学家们预测的那样，人类不可能永远处于运动的状态（人类不是永动机）。

导致分子保真度丢失的原因在未来可能受到调控

从一开始，生物老年学家们研究的重点就集中在通过纠正已经发生的损伤来改变衰老的进程。这种试图控制衰老的方法永远无法获得成功，因为熵增加是宇宙的基本规律，所有的物体都朝着能量平衡的方向运行。但是，我们可以通过研究导致分子保真度丢失的机制来影响衰老的速度。

终有一天，所有与年龄相关的疾病都能够被治愈，到那时，熵增将成为人类唯一的死因。如果我们试图控制衰老的速度，生物老年学家们的研究就必须着眼于衰老的机制，而不是年龄相关性疾病的病理机制。生物老年学家们应该研究这样一个问题：既然存在热力学定律，那么为什么生物还能够生存下来？换句话说，生物老年学家们应该停止问"我们为什么会死亡？"，转而开始问"为什么我们能够活着？"

当生物老年学家们构建有关"为什么我们能活着"这一研究的框架时，预测哪些专门的研究将会被开展是很困难的。随着生物学的迅猛发展，任何现在作出的预测都可能很快被证实是过时的。但是，如果我们要控制衰老的速度，一些领域的研究应当给予更多的关注，这些领域包括遗传学和基因调控系统。

因为进化已经选择了能够确保我们生存到生殖年龄的所有基因，我们似乎应当更加重视那些用来维持可用能量的基因和基因调控系统，即那些维持分子保真度和细胞秩序的基因。一般而言，这些是调节 DNA 或蛋白质修复并除去受损细胞成分的基因。

研究的焦点集中于维持分子保真度和细胞秩序的基因自然而然地会促使我们去研究哪些系统以及它们何时可能最容易受第二定律的影响。进化论对于"系统何时最容易受第二定律的影响"这一问题提供了答案：从事维护和修复的系统在机体达到生育年龄后变得容易受第二定律的影响。因此，需要对衰老研究的模型进行一个显著的改变。生物老年学家们应该开始针对年轻的、生殖前和生殖活跃的人群进行研究，而无需与年老（生育后）的人口进行比较。只有在对最容易受到第二定律影响的年轻群体的遗传通路或调控系统有了清楚的认识之后，才能够与老年群体进行比较。然后，才可以研究这些系统是否会影响衰老的速度。

鉴于生物技术的现状，回答"什么或哪些系统最容易受到熵增加的影响"这一问题因第二定律的随机性特征而变得很困难。老年学家们需要在基因组研究（第 5 章讨

论的话题）方面取得显著进步，才可以找出那些对于衰老速度有很大影响的遗传途径（在无脊椎动物已经开展一些研究）。这无疑需要更多地使用数学模型（这些方法几乎从未用于老年医学），以预测因年轻个体的基因表达或不表达而导致的年龄相关性功能丧失所带来的后果。

熵增加能够引起年龄相关的功能丧失。但在基因组学能够给老年学家们提供相关的研究工具之前，其他一些研究领域可能会在短期内有所帮助。普通医学科学和生物老年医学已经确定心血管系统比其他系统以更快的速度衰退。动脉中的脂肪纹是导致血管体积缩小的损伤蛋白质积累的前兆，它在婴儿 6 个月大时就可以被发现。以心血管系统为模型，研究人员可以了解分子保真度的丢失是如何起始的。对于为什么调节损伤和修复的遗传途径会发生改变这一问题，某些类型的研究，特别是年轻人群多发性癌症发生、发展的研究，也能够提供一些启示。

调控长寿：热量限制

大众媒体充斥着某些食品和营养素是怎样延长寿命或增进健康的故事。一些对于寿命长达 130 ～ 140 岁的人的报道声称，其长寿源于特殊的饮食，如膳食中包含杏仁、酸奶和“特殊”的面包。在书籍和流行杂志上经常出现维生素 E、维生素 A、维生素 B_{12} 和维生素 C 具有延长寿命与抗衰老作用的个人证明。但是，针对这些食品和营养素的严谨的科学研究一直无法证实它们具有任何延长寿命的作用，除了缓解营养素缺乏外，对健康也没有更多的益处（信息栏 10.1）。只有热量摄入的减少——通常被称为**热量限制**（calorie restriction，CR）或**膳食限制**（dietary restriction，DR），已经显示出具有延长平均和最长寿命的作用。

热量限制能够延长寿命，这一特性已经在除了人类以外的多种物种，如酵母、线虫、果蝇和啮齿类动物等中，经过研究证明是有效的。只有少数经过遗传改变的物种对热量限制没有反应。另外，最近完成的对非人灵长类动物进行热量限制的研究也发现，CR 具有延长寿命，以及延缓或预防年龄相关性疾病发生的作用。目前的数据，特别是那些关于非人灵长类动物的数据，强烈地提示减少热量摄入可能是一种控制衰老速度和（或）延长人类寿命的机制。在本节中，我们将探讨 CR 用于调控寿命的可能性，以及膳食干预对于延长寿命和提升健康可能具有的效果。

热量限制能够延长啮齿类动物的寿命，减缓其衰老速度

在 1935 年发表的一篇论文中，McCay、Crowell 和 Maynard 第一次描述了能够延长寿命的一种干预方法。如图 10.2 所示，这些研究人员发现，与想摄入多少热量就摄入多少（自由进食）的大鼠相比，减少大鼠的热量摄入能够延长动物的平均和最长寿命。与以前类似的研究相比，本实验的独到之处在于，研究者仅仅减少了食物的热量，而没有改变其他能够预防营养缺陷的成分，亦即维生素和矿物质的组成不变。之前的研究已经表明是食物而不是热量的限制能够延长动物的寿命。虽然限制食物的摄入可以

使动物活得更长，但也有许多动物在生命的早期即死于营养不良。因此，Mccay 和他的同事发现限制热量摄入可以延长寿命；而限制食物摄入则反映了这样一个事实：能够耐受营养不良的顽强动物才可以活得更长——也就是说，它反映的是选择性的死亡。

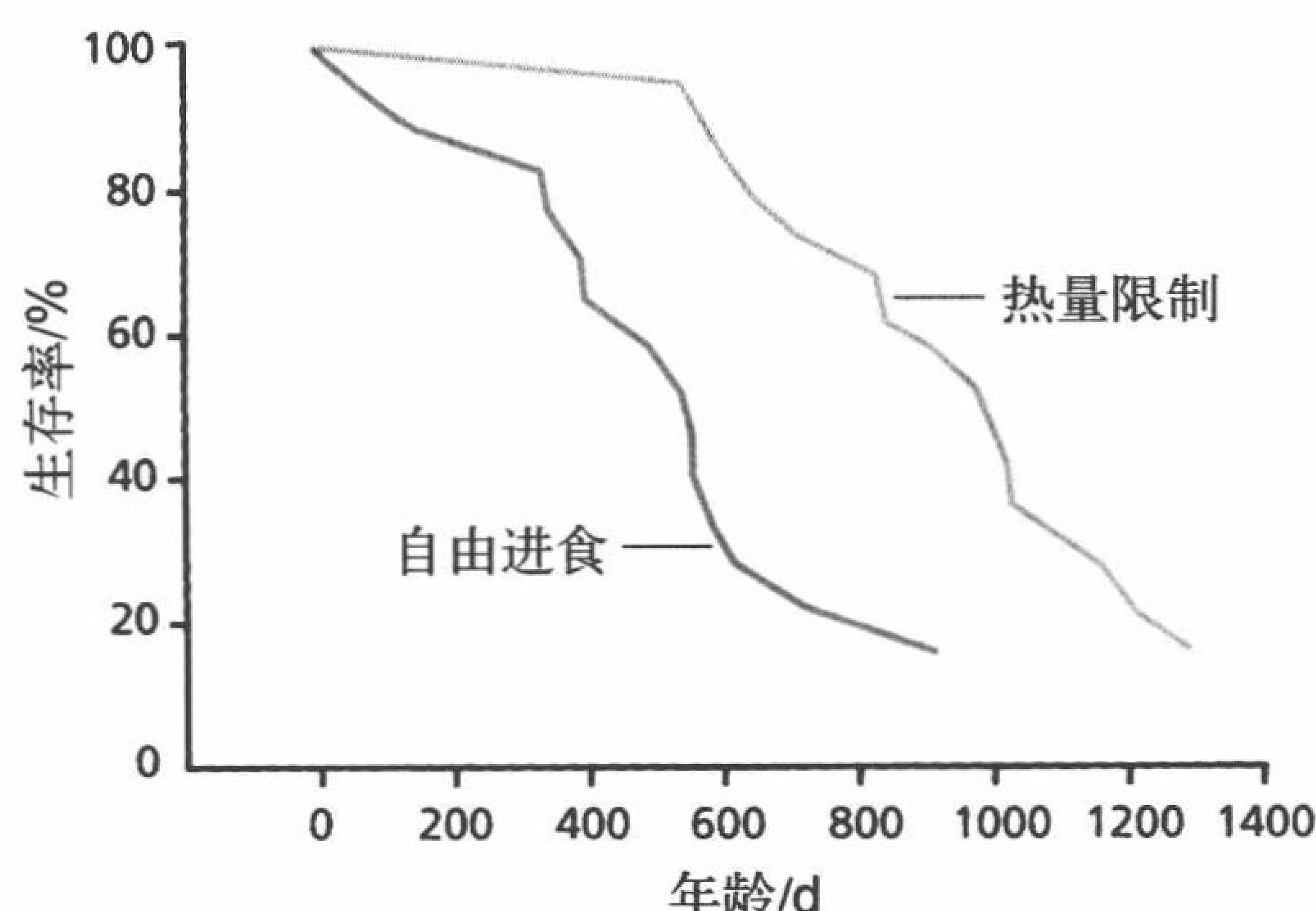


图 10.2 限制 40%的热量摄入与无热量摄入限制（自由进食）的雄性大鼠的寿命。McCay 和他的同事在 1935 年发表的这些数据首次证实了啮齿类动物在无营养不良的前提下，限制热量摄入确实能够延长寿命。（数据摘自 C.M. McCay, M.F. Crowell and L.A. Maynard, *J. Nutr*. 10:63-79, 1935. With permission from the American Society for Nutrition.）

Mccay 与他的同事们所做的实验，以及其他许多实验中的热量限制都开始于老鼠断奶或接近断奶的时候（小鼠和大鼠约 3 周龄时）。其结果是，限制热量摄入的小鼠和大鼠的体重及大小都比自由进食的要小。这一观察结果导致大多数研究人员得出以下结论：生长和发育迟缓是热量限制能够延长寿命这一现象背后所潜藏的机制。直到 20 世纪 80 年代初才有实验表明，对自由进食饲养至 18 月龄后的小鼠和大鼠（也就是说，发育成熟的动物）进行热量限制，也能够延长动物的平均和最长寿命。

热量限制的程度在大多数实验中已经相当高了——动物的进食量仅为自由进食时的 60%～70%。采用这一水平的热量限制是经过实验证实的，即它既能够最大程度地延长最长寿命，又不会由于饥饿而引起动物在生命周期的早期死亡。另一方面，采用 60%～70% 的热量限制也受到质疑，因为对于人类来说，进行 40%的膳食限制似乎是不现实的（见本节后面对于人类进行热量限制后的效果的讨论）。为了回答此类质疑，研究人员观察了不同水平的热量限制对于寿命的影响。他们获得的研究数据显示寿命的延长随着热量摄入的减少而增加（图 10.3）。另外一些数据表明热量摄入减少 5%～10% 也能够延长寿命，尽管只是极低程度的增加。这些实验的结果表明进行适当的热量限制能够延长人类的寿命。

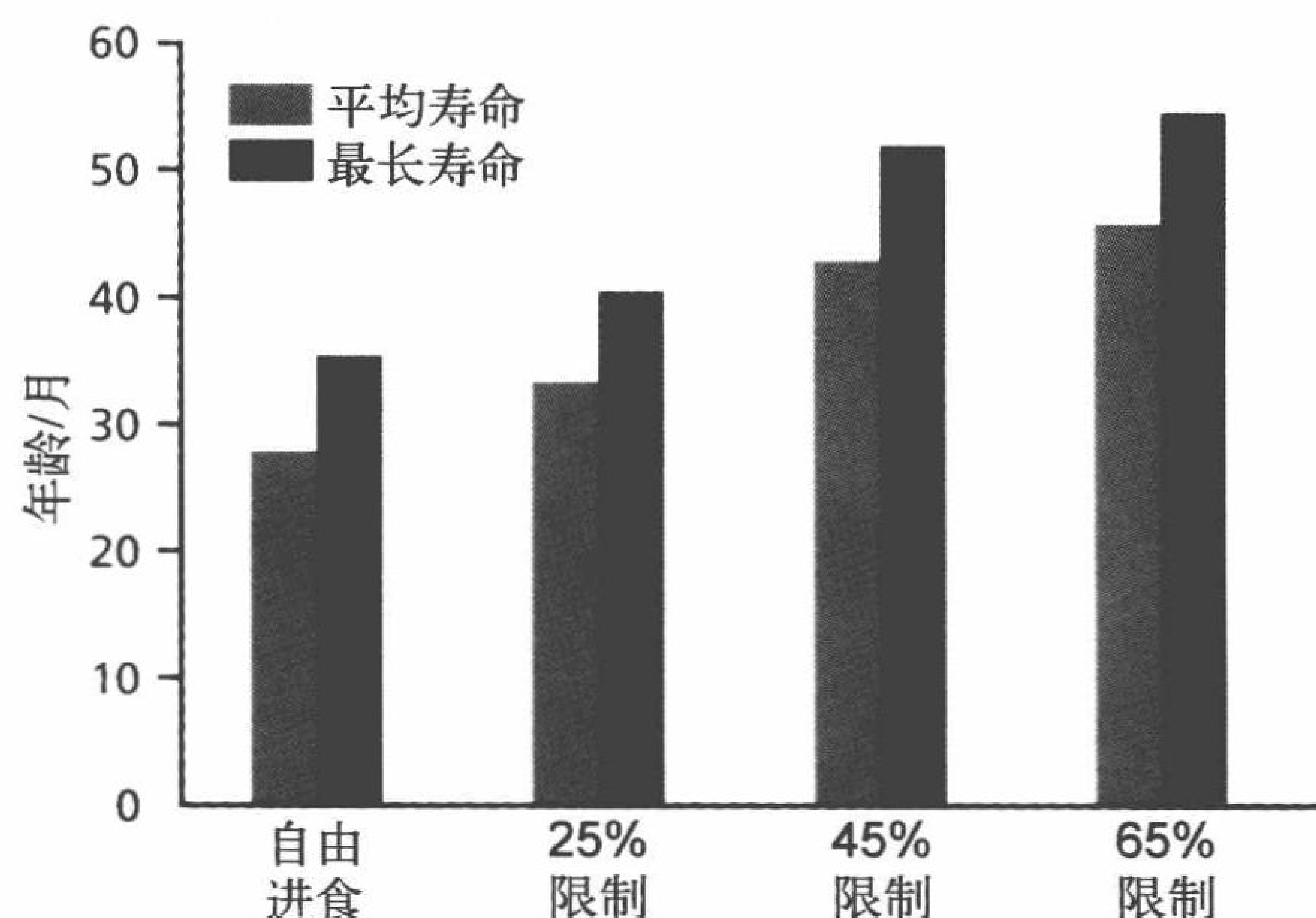


图 10.3 不同程度的热量限制下雄性大鼠的平均和最长寿命。需要注意的是，25% 和 45%的 CR 组在平均或最长寿命方面的差异要比 45%与 65% CR 组之间明显。实际上，研究人员发现，65% CR 组中有很多老鼠因饥饿而死亡了。他们认为，热量摄入限制的程度不应超过 50%。然而，这些数据表明，寿命随着 CR 程度的增加而延长了。（数据摘自 R. Weindruch et al., *J Nutr.* 116:641-654, 1986. With permission from the American Society for Nutrition.）

目前，热量限制采用的饮食能够保证动物摄入足够多的维生素和矿物质，从而能够防止营养缺乏和营养不良的发生。此外，大量实验表明摄入过多的维生素和矿物质无助于寿命的延长。总之，这些结果都清楚地表明，热量，而不是某一种营养素，是热量限制引起的寿命延长现象的根本机制。

热量是由三种宏量营养素提供的：蛋白质、脂肪（脂类）和碳水化合物（淀粉和糖）。要降低膳食热量，就必须改变这三种宏量营养素的含量。因为这些宏量营养素在体内除了提供能量外还有其他的功能，所以很可能这些含量改变的蛋白质、脂肪和碳水化合物，或三者的某种组合成为了导致热量限制引起寿命延长的原因。然而，几个使用不同水平宏量营养素的热量限制研究表明，整体来看，热量的变化，而非宏量营养素的变化，是引起啮齿类动物寿命延长的原因。

虽然热量限制引起啮齿类动物寿命延长的机制还有待于进一步的研究，但是与自由进食的动物相比，前者的生理系统中几乎每一个与年龄相关的衰退都被延迟或缓解。这些包括代谢率、神经内分泌改变、血糖调控、体温调节、免疫应答和昼夜节律的变化等。热量限制引起衰老速度的减慢可能与导致蛋白质受损的细胞氧化应激和其他生物学过程的减少有关。研究人员在啮齿类动物热量限制的研究中发现了一个有趣的现象，多种分子伴侣蛋白的表达水平都是增加的。你应该还记得，伴侣蛋白的功能是标示错误折叠或已经损坏的蛋白质，使之进行分解代谢并从细胞内清除出去。因此，损伤积累程度的降低可能是热量限制引起衰老速率变慢的一种机制。

热量限制也能够延缓或预防多种年龄相关性疾病的出现。肾小球肾炎是导致肾功能衰竭和大鼠自然死亡的最常见原因。在限制热量摄入后，大鼠肾小球肾炎的发病率仅为自由进食动物的50%。此外，热量限制大鼠发生肾小球肾炎的时间存在明显的延迟。与自由进食的小鼠相比，限制热量摄入的动物癌症的发生率和肿瘤的数目都相对较少（图 10.4）。

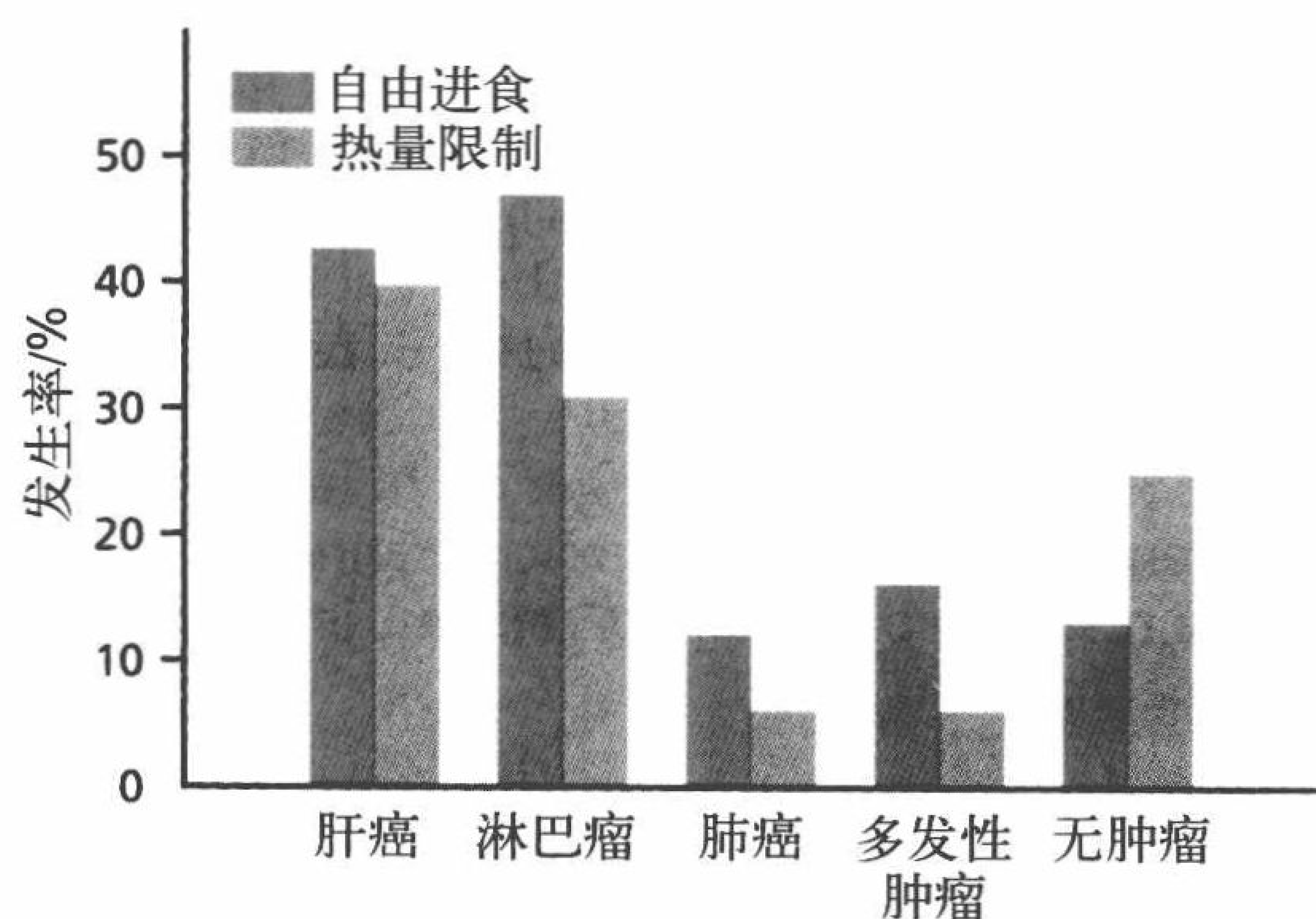


图 10.4 长期热量限制与自由进食小鼠死亡时癌症的发病率。CR 开始于小鼠 12 个月龄时。因此，即使从中年开始，CR 对小鼠的年龄相关性疾病仍有着显著影响。（数据摘自 R. Weindruch and R.L. Walford, *Science*, 215:1415-1418, 1982. With permission from AAAS.）

低等生物可用于研究热量限制的遗传和分子机制

大部分进行热量限制的研究采用的是小鼠和大鼠模型。但是，总的来说，这两种动物并不是研究遗传和分子机制的最佳模型。因此，生物老年学家们纷纷借助于较为

低等的生物如酵母、线虫和果蝇等，以便更好地理解热量限制下寿命延长的遗传和分子机制（图 10.5）。大多数的结果与我们目前对于进化和长寿遗传基础的理解是一致的。通过热量限制来延长线虫和果蝇的寿命与繁殖开始时间的推迟有关。此外，与自由进食的动物相比，限制热量摄入的线虫和果蝇的繁殖能力显著降低。在第 3 章中我们已经讨论过对于成功繁殖和长寿进行取舍的实验证据和数学模型。基于这些证据和模型，在低等生物中出现这些结果是完全符合预期的。

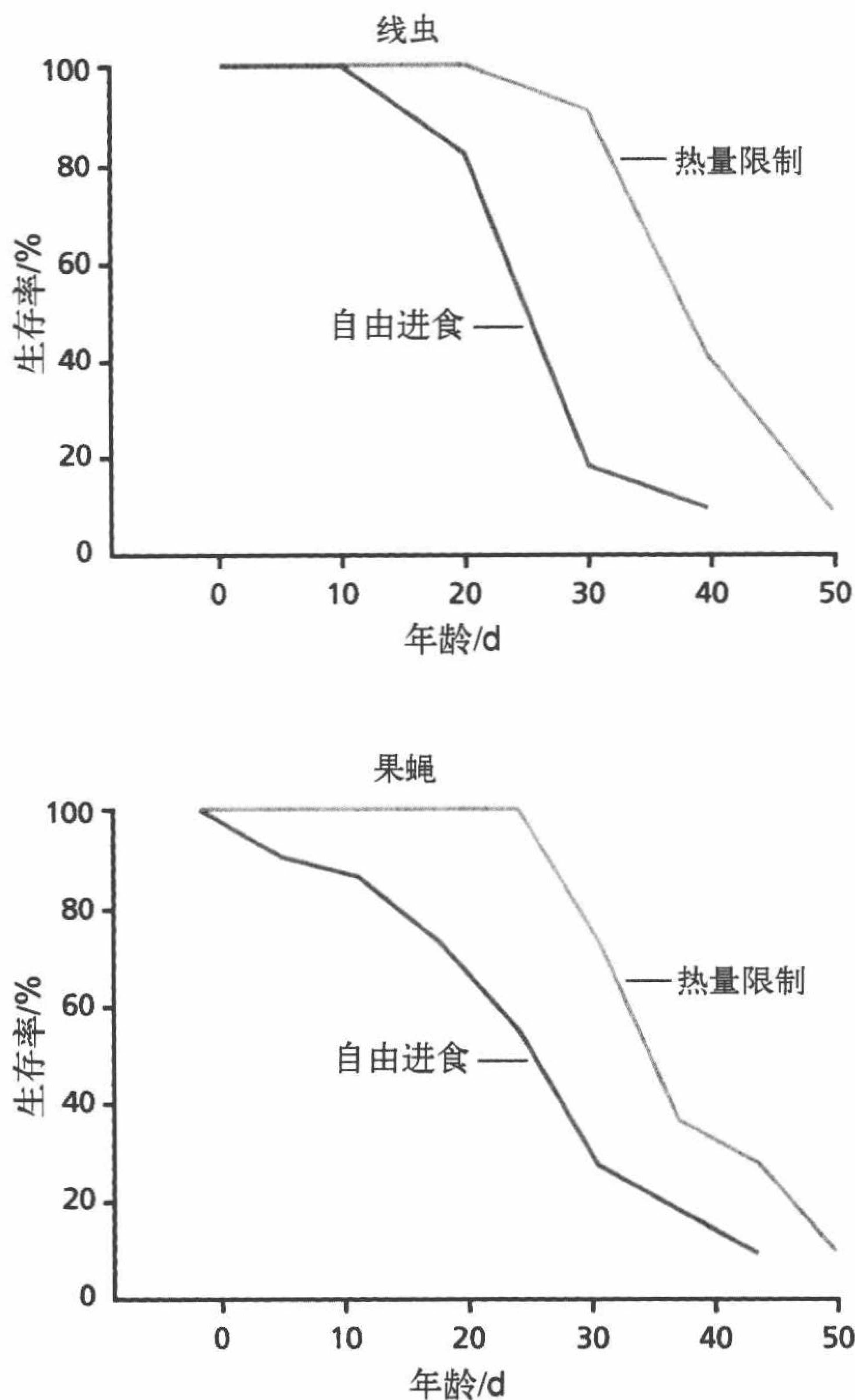


图 10.5　热量限制对于线虫和果蝇的影响。线虫的热量摄入限制是通过减少培养基中大肠杆菌的浓度来实现的，在这里其浓度仅为自由进食线虫浓度的 50%。成年果蝇热量限制组进食的蔗糖 / 酵母溶液的浓度仅为自由进食组的 50%。

目前，关于热量限制延长寿命的遗传和分子机制在很大程度上仍然是未知的，因为对低等生物的研究开展的时间还不长。到现在为止，对于酵母、线虫和果蝇研究的结果与我们在第 5 章中讨论的影响寿命的遗传机制是一致的。热量限制引起酵母寿命的延长似乎与参与有氧代谢的长寿基因（*SIR* 基因）有关。事实上，热量限制并没有进一步延长过表达 *SIR2* 基因的小鼠的寿命。因此，确定热量限制的根本机制需要对低等生物进行更多的研究。

对非人灵长类动物进行热量限制能够延缓年龄相关性疾病的发生

从 20 世纪 80 年代开始的对恒河猴进行热量限制的实验目前仍在进行之中。要得

到对于寿命影响的完整结果，预计还需要几年时间，因为自由进食恒河猴的平均和最大寿命大约分别为25岁和40岁，而限制热量摄入的恒河猴则可能活到45～50岁。初步结果表明，摄食量为自由进食动物70%的热量限制恒河猴，其平均寿命要比自由进食的动物稍长一些。与其他进行类似实验的物种相比，恒河猴观察到的潜在差异要小一些。开展此项研究的科学家们目前也无法就热量限制对寿命的影响作出任何结论。

尽管对于寿命的影响还无定论，热量限制似乎对于恒河猴年龄相关性疾病的发生有一定的改善作用。如预期的那样，限制热量摄入恒河猴的体重明显低于自由进食的动物。这一差异是由于脂肪和非脂肪组织重量同时减少引起的。另外，热量限制组动物的空腹胰岛素和葡萄糖水平均有所降低，胰岛素敏感性则增强。再加上热量限制组动物的总脂肪含量偏低，从而表明，该组动物比自由进食动物罹患2型糖尿病的风险要低。另外，限制热量摄入动物的血清甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇和血压都低于对照动物，显示进行热量限制能够降低心血管疾病的患病风险。

热量限制对人类的效果还不明确，存在争议

众所周知，低热量饮食对于超重和肥胖的个体具有积极的作用，但其对于正常体重个体的效果如何还了解甚少。对于正常体重个体进行的几个短期的CR研究提示其存在有益的作用，与此同时，这些研究的一些缺陷降低了结论的有效性。退出率高、样本量小，以及受试者是否能够坚持CR膳食方案的问题，导致很多老年学家质疑CR是否适用于人类。

目前正在进行的最大的评估CR的人体实验强调指出，能否在2年时间内保持25%的CR是最大的挑战。为了解决这些问题，受试者接受了来自心理学家和注册营养师的深入辅导。这一方法反映了在人群中进行CR所面临的一个重要的问题：一般人群能否坚持按照总热量的要求进食，同时抵抗或严格限制各种各样美食（如冰淇淋、蛋糕和巧克力等）的诱惑？我们认为答案是“不能”，因为进化明显驱动人类将快感与口感联系起来。让一个人在一生中将热量的摄入减少25%是不可能的。

调节衰老的速度：体力活动

我们都知道有规律的锻炼对于个体的健康多有裨益。与年龄接近的久坐个体相比，定期参加有氧运动的各年龄段的成年人均有着较低的心率和血压。血液中甘油三酯和低密度脂蛋白-胆固醇（“坏”胆固醇）的水平偏低，而高密度脂蛋白-胆固醇（“好”胆固醇）水平则较高（表10.1）。通过有氧运动引起体内脂肪的减少能够显著降低2型糖尿病和某些癌症的患病风险。此外，最近的一些研究表明，终生进行有规律的体力活动可能与阿尔茨海默病和帕金森病发病率的降低有关。

信息栏 10.1　从神话到科学：食物的治疗作用和健康效应

严谨科学的研究表明低热量膳食能够延缓衰老的速度，降低多种年龄相关性疾病的发病风险。但是，即便有大量的证据显示低热量膳食能够对健康和衰老带来好处，在我们生活的这个时代里，美国近 70% 的人口仍然是超重或肥胖的。显然，即使是有毋庸置疑的证据，大多数美国人仍难以接受下面的观点：低热量膳食是改善健康、延缓年龄相关性疾病、减缓衰老速度的一种简单和低成本的方式。

另一方面，借助于个人说教、基础生物学机制的简单化，以及对有效科学成果错误解释的推销，美国人年均花费数十亿美元在声称具有健康益处的个别食品和食品补充剂上面。日前，某个食品补充剂公司在网络广告中列出了冰草的 40 点益处，包括“叶绿素是光的第一产物，因此相对于其他任何成分而言含有更多的光能。”换句话说，吃冰草会让你获得光的能量。哇！目前，没有任何可靠或完整的科学证据能够表明单一食物或营养素本身能够预防、延迟、治疗疾病，或延缓衰老的速度。

为什么当科学证据显示事实并非如此时，我们还是很容易相信食品健康作用的离谱广告？对此，人类生存和健康心理学的复杂性提供了很多答案。其中一个比较重要的原因是食品所具有的促进健康和治疗能力深深植根于我们的文化和宗教传统中。正如我们今天所知道的，直到 19 世纪末安全和有效的药物才开始出现。这意味着，人类将食品和药品分开的历史仅稍稍超过了 100 年，对于接受文化变化来说，这是一段极短的时间。在这里，我们简要地讲述人类将天然存在的食品作为药物使用的起源，以及科学研究是如何将二者区分开来的。

作为药物使用的食物

“让食物成为你的药物，药物成为你的食物。”这句话是公认的西方医学之父——科斯的希波克拉底（公元前 460—公元前 370 年）所写。希波克拉底的治疗方法是基于自然与人体之间存在着密切的联系。当时的希腊人认为，一切物体——包括食品和四种身体体液（黏液、血液、黄胆汁和黑胆汁），均由四种元素（土、气、火和水）组成，这些元素的不平衡可以引起物体功能的异常，包括机体功能异常，即疾病。希波克拉底的方法是先诊断出哪些元素失去了平衡，然后使用具有较高含量对立元素（土、气、火或水）的食物，这样使身体恢复平衡。

强调食品的希波克拉底医疗方法确立了印欧医学的方向，并一直持续到 18 世纪启蒙运动的时候。后来著名的罗马医生盖伦（公元 129—200 年）在编写自己的 3 卷版医学著作《关于食物的性质》时，在很大程度上依赖于希波克拉底的方法。盖伦叙述了谷物、水果、蔬菜和一些动物肉类的性质，使它们可以用于治疗某些疾病。他认为，治疗疾病时应该首先考虑食物，其次是药物，最后才应考虑外科手术。由于罗马皇帝接受了盖伦医学，所以食品即药物成为整个帝国的标准医疗手段。

罗马帝国灭亡之后，源于阿拉伯和波斯文化的伊斯兰医学开始兴起，它也高度依赖于将食品作为药物的思想。著名的伊斯兰教医生 lbn Sinã（阿维森纳）将希波克拉底和盖伦的医学著作译成了阿拉伯文，并加入了自己的方法——该方法将成为

未来几百年伊斯兰医药的基础。lbn Sinã 认为食品的治疗作用是真主赐给人类的。这一预言式的论述促使一些伊斯兰神职人员认为通过食物来维护健康是达到圣洁的一种方式。

中医（被认为是食疗）最有可能是随着《黄帝内经》的出现而在人类文明的第一个千年内开始发挥作用的。像希波克拉底一样，黄帝内经将保持机体的平衡放到了最重要的位置。食物分为寒、湿、热、燥，并通过阴阳（在宇宙中存在两种相辅相成的力量）的概念来利用食物治疗疾病。《黄帝内经》称："如果热，就使之凉。如果冷，就使之暖。如果燥，就滋润它。如果湿，就使之干燥。"通常，"阴"食物指那些被认为寒冷和潮湿的食物，如水果、海鲜、豆类和蔬菜，它们能减少能量和增加体内的含水量。"阳"食物是热和干燥的食物，如姜、葱、酒和大部分肉类，它们能增加能量和减少身体的含水量。热的食物具有增加能量的效果，其基础思想是"阳"食物比"阴"食物中明显含有更多的脂肪和蛋白质，因而具有更多的能量。现在，中医在中国和世界其他地区仍在发挥着积极的作用。

随着科学方法在启蒙运动中的兴起，西方食物即药物的概念开始发生改变。例如，随着显微镜的发明，新的证据表明微生物（而非食物）是导致那个时期多数人由于疾病而亡的原因。具有讽刺意味的是，直到 1920 年，腐烂变质的食物和受污染的饮用水才被发现是引起儿童致死性腹泻的病源微生物的主要媒介。在 18 ～ 19 世纪，生物科学和医学研究发现，当内科治疗聚焦于特定细胞或入侵生物的化学和生化性质时，应用内科疗法治疗疾病效果最好。希波克拉底、盖伦和 lbn Sinã 所倡导的以食物为基础的医疗手段因特异性太低而无法有效治疗某些疾病。

营养学作为生物科学的一个分支而兴起和食物作为药物的衰落

从 19 世纪末开始，使用药物的西医成为治疗疾病的首选，从而促使科学家们改变了研究食物的方法。在 20 世纪初，食物的理化性质（而非药性）成为研究的重点，营养学也加入到了生物科学越来越庞大的分支学科目录之中。有了这个新的生物学领域，食物中的营养物质的主要功能是支持代谢以促进机体生长、繁殖和维持身体的机能就变得很清楚了。个别食品或营养素不能引起或治愈仍然是主要死因的传染性疾病。

直到 20 世纪 50 年代，当很多人的寿命超过了 60 岁时，营养与疾病之间的联系再次成为人们感兴趣的领域。不同于前 5000 年，科学家们现在采用科学的方法来研究某一食物或营养素是否能够引起疾病。为此，1950 ～ 1980 年间，一些流行病学研究发现某些食物和营养素，如膳食中的胆固醇、饱和脂肪酸、红肉等，与心脏病和癌症患病风险的升高有关。相反，当人们摄入低脂肪、抗氧化剂丰富的膳食时，心脏疾病的患病风险降低。流行病学证据往往由动物实验和小样本、短期的人体试验予以证实。但是，短期的人体研究没有测量实际的健康结果，如癌症或心脏疾病的发病率。相反，它们检查了一些可能与该疾病结果有关的生物标记物。例如，研究维生素 E 对癌症效果的短期人体研究，经常报道的是开始治疗几个月后血液中抗氧化剂的水平，而不是报道癌症在研究对象中的实际发病率。总之，流行病学、实

验室和小规模的人体研究结果导致了政府、独立的营养组织，以及食品制造业积极建议人们应该增加或减少特定食物或某种营养素的摄入量，以降低疾病的风险。

抗氧化剂可以降低癌症的风险！不，等等，它们实际上增加了癌症的风险！

不幸的是，关于某一食物或营养的医学和健康益处的结论往往是不成熟的，它显示了科学家和大众媒体没有等到在所有的研究完成之后才能得出的最终结论。例如，20 世纪 70 ～ 80 年代，许多流行病学研究显示，相较于摄入量低的个体，膳食中含有丰富抗氧化剂维生素 E 和胡萝卜素（维生素 A 前体）的个体，其癌症发病率明显降低。对实验室动物的研究表明，在食物中给予几倍于动物所需的这些维生素能够防止肿瘤的生长。数以百计的小样本人体试验证实了流行病学和动物研究的结论，显示存在癌症生物标志物的变化。基于这些结果，食品公司开始在其产品标签和广告中宣传维生素 E 和胡萝卜素的好处。这两种维生素补充剂的销售量呈直线上升。维生素 E 和胡萝卜素能够预防癌症的观念深深扎根于美国人的文化之中。

直到 20 世纪 90 年代，当胡萝卜素和维生素 E 并没有显示出对癌症有任何影响的新闻出来以后，这种观念才被打破。1994 年，芬兰男性吸烟者的癌症预防研究结果表明，胡萝卜素不但没有预防肺癌的作用，实际上它可能会增加吸烟者患癌的风险（图 10.6）。该研究遭到诸多批评，因为它的研究对象是吸烟者，而不是其他的无风险个体。在随后对不吸烟人群进行的研究证实了上述结果，即未能证明维生素 E 或胡萝卜素对死亡率有任何影响。大约在同一时间，针对小鼠寿命的研究也发现，增加食物中维生素 E 的含量无论对于癌症发病率还是寿命都没有作用。这些研究结果促使许多政府机构和美国癌症学会对胡萝卜素的安全性发出警告，并明确指出胡萝卜素并不能降低癌症的患病风险或延长寿命。

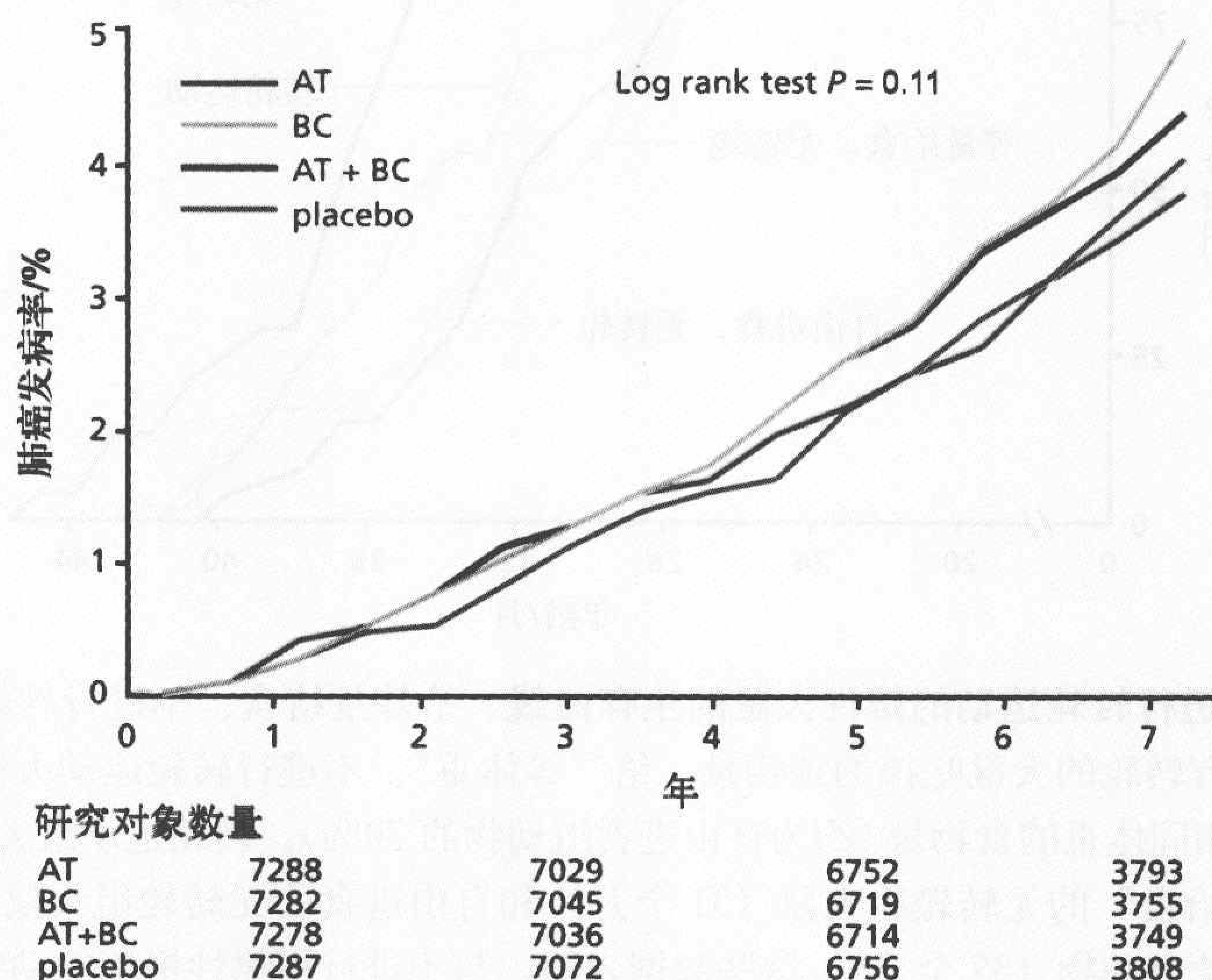


图 10.6　维生素 E 和 β-胡萝卜素对肺癌发病率的影响。数据显示研究参与者在接受维生素 E(AT)、胡萝卜素（BC)、维生素 E 和胡萝卜素（AT + BC）或安慰剂后肺癌的累计发病率。(数据摘自 D Albanes et al., *J. Natl Cancer Inst.* 88:1560-1570, 1996. With permission from Oxford University Press.)

基本的营养建议一直都是对的

显然，并不是所有的食物和营养素都进行了类似于胡萝卜素和维生素 E 这种程度的测试，或者像另外几个营养素那样显示出对疾病的风险没有影响。当然，声称没有任何一种食物或营养素对某一特定疾病有效果是不负责任的。尽管如此，营养师、公共卫生专家和其他医疗专业人士都开始更为清楚地了解食物对疾病的影响。在花费了数百万美元来研究食物对健康的好处之后，他们得出应该“多吃蔬菜，适量进食，膳食多样”的结论，这也是营养学家们提倡了很多年的原则。

规律性的体力活动能够降低年龄相关性疾病的患病风险，从而使人群的平均寿命增加。然而，运动并不能延长最长寿命。发表于 20 世纪 80 年代的两个经典研究证明了这一结论。其中一项研究比较了进行自主转轮运动的大鼠与进行不同类型饮食限制的大鼠的寿命。笼子中有转轮大鼠的平均（但不是最大）寿命稍长于无转轮的大鼠（图 10.7）。有趣的是，没有进行转轮实验但进行热量限制的动物拥有最长的平均寿命和最长寿命。由此，我们可以得出结论，体力活动仅仅改变了衰老的速率，而热量限制则能够同时改变衰老和长寿的速率。与这些研究结果相一致的是，人群研究发现生育后寿命的长短与有规律的体力活动量直接相关。也就是说，规律性体力活动量越大，生育后寿命和平均寿命也越长。在这些研究中，研究人员发现生育后寿命的增加是由于定期进行体力活动能够降低心脏病和癌症发生的风险所引起的。

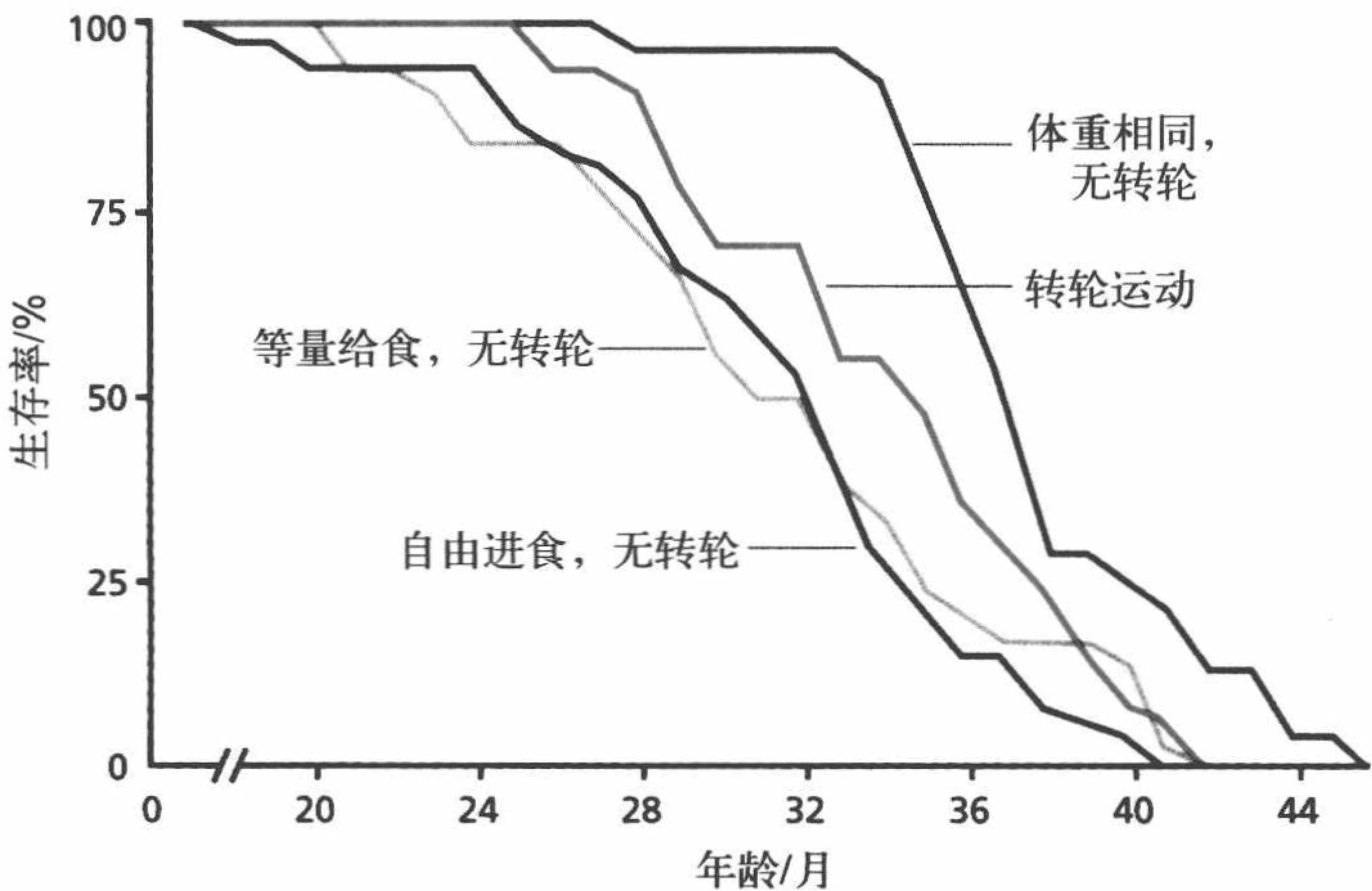


图 10.7 进行和不进行转轮运动的雄性大鼠的生存曲线。给等量给食、不进行转轮运动大鼠组每日提供的食物量等于有转轮的大鼠吃掉的食物量。给“等体重”、不进行转轮运动大鼠组提供的是可引起与有转轮的大鼠相同体重的食物量（约为自由进食组动物的 70%）。转轮运动组大鼠的平均寿命（34 个月）大于“等量给食”的无转轮组大鼠（31 个月）和自由进食的无转轮组大鼠（31 个月），但小于“等体重”无转轮组动物（37 个月）。这些数据表明，与不进行规律性锻炼的动物相比，运动（转轮运动）动物的平均寿命显著增加了，但最长寿命值未变。与所有其他组相比，限制热量摄入组既会增加平均寿命，又会增加最长寿命值。（数据摘自 J.O. Holloszy et al., *J. Appl. Physiol*. 59:826-831, 1985. With permission from the American Physiology Society.）

在本节里，我们将探讨通过有规律的体力活动能够增加或保持机体功能的生物学基础。首先，我们将简要介绍运动生物学的基本原理，然后以这些基本原理为基础来讨论那些被认为能够减缓衰老速率的适应性措施。最后，对于体力活动延缓衰老的原因，我们将提出一个一般性理论予以解释。

体育锻炼增加肌肉的需氧量

当你开始锻炼时，你最有可能注意到的第一个现象就是呼吸频率增加了，这种现象被肺生理学家称为**通气**(ventilation)。通气的增加是因为肺**化学感受器**(chemoreceptor，即结合特定化学物质的神经受体）检测到从四肢回流的血液中二氧化碳的含量升高了。神经冲动被传至大脑，然后大脑将信号再返回至肺部，从而引起呼吸频率的增加。同时，右心室检测到从四肢回流的血液量减少了（由于肌肉中有更多的毛细血管扩张了）。其结果是，心脏跳动得更快，为身体提供更多的血液。所有的这些生理反应发生的原因是肌肉需要更多的氧气来合成 ATP，从而使其能负荷更多的工作（肌肉收缩率）。

在前面第 4 章里我们介绍过，肌肉纤维收缩的能量来源于 ATP 中一个磷酸键的断裂（$ATP + H_2O \rightarrow ADP + Pi +$ 能量 + 热）。因为肌肉中储存的能量仅能维持 5 ～ 10 s 的运动，所以 ATP 必须不断地在运动过程中合成。这个过程需要氧气。此外，ATP 合成产生的代谢副产物——二氧化碳和乳酸，需要及时从细胞中去除以避免酸中毒（pH 降低会破坏细胞的正常化学反应）。

ATP 在肌肉中通过两个相对独立但又相互连通的通路来合成。第一个是糖酵解。糖酵解不需要氧气（称为厌氧），并且仅能使用葡萄糖作为起始底物来合成 ATP。葡萄糖的厌氧代谢限制了可以合成的 ATP 分子的数量，因为每个葡萄糖分子只能合成两个 ATP 分子。ATP 合成的另外一个通路——氧化磷酸化（已在第 4 章中讨论过）——需要氧气（称为需氧）。利用脂肪和葡萄糖，氧化磷酸化可以产生比糖酵解多 16 倍以上的 ATP。利用氧，并且具备分解脂肪和碳水化合物的能力使得氧化磷酸化比糖酵解的代谢效率更高。不管是在休息还是在运动时，人类同时利用这两个系统进行 ATP 的合成。在休息时和低强度运动过程中，氧化磷酸化主要使用游离脂肪酸。当需要快速补充能量时，或当 ATP 的需求量超过了细胞生成能力时，则以糖酵解为主。

有氧锻炼能减缓衰老速率并带来表 10.1 中列出的种种益处，要了解其背后的机理，关键在于理解体育锻炼是如何驱动氧化磷酸化系统甚至使之超负荷的。在这里举一个例子，以单次锻炼引起的生理性和细胞性反应为观察指标，以一个长时间久坐的个体加速跑完 1 英里为实验过程。在她开始运动后的 5 ～ 10 s 内，细胞内储存的 ATP 可用于肌肉收缩（图 10.8）。由于储存量有限，肌肉细胞需要更多的 ATP 来维持肌肉收缩的水平。尽管氧化磷酸化是肌肉合成 ATP 的更为有效的形式，身体却没有足够的时间捕捉到耗氧量和组织血供增加的需求。因此，此时的 ATP 通过糖酵解来产生，因为该途径不需要氧气。但是，通过糖酵解来迅速合成 ATP 是要付出一定代价的。除了每个葡萄糖分子仅能提供两分子 ATP 外，糖酵解还会产生乳酸。在中和乳酸方面，人类是相当低效的。如果我们继续仅通过糖酵解来合成 ATP，那么肌肉的收缩将会很快由于细

胞内和血液 pH 的下降而停止。

表 10.1 有据可查的 65 岁以上老年人经常锻炼身体的益处

锻炼后引起的变化	运动的益处
心血管系统	
增加每搏输出量	增加组织血流量
降低动脉血管阻力	降低血压
降低低密度脂蛋白 - 胆固醇水平	降低冠状动脉疾病的风险
增加血容量	增加静脉回流；降低充血性心力衰竭的风险
肌肉	
增加线粒体的数量	增加合成 ATP 的有氧代谢的能力
增加毛细血管密度	增加运输氧的能力
增加胰岛素敏感性 / 葡萄糖摄取	降低 2 型糖尿病的风险
增加肌肉纤维的复位 / 动作电位的阈值	增大力气
身体组成	
减少体内脂肪含量	降低冠状动脉疾病、2 型糖尿病和某些癌症的风险
增加肌肉质量	增加力量、稳定性和静息代谢率
肺和呼吸系统	
增加肺毛细血管密度	增加肺换气 - 灌注量
增强肋间肌的强度	呼吸更省力
维持肺组织的弹性	呼吸更省力
维持肺泡大小	无效腔不发生变化；维持适当的扩散表面积
骨骼系统	
增加骨密度	增加骨骼强度，降低骨质疏松症的风险
提高形成红细胞和白细胞的速率（骨髓）	增加血液携带氧气的能力；提升天然免疫系统的能力

1 ~ 2 min 中等强度的运动后（中等强度意味着在你进行锻炼的同时还可以交谈），机体为响应肌肉活动量的上升而增加血流量，从而增加氧气的输送量。氧供的增加活化了氧化磷酸化途径，从而减少了对糖酵解的依赖，并增加了脂肪作为能量底物的使用量。只要这一中等水平的锻炼继续进行，ATP 的合成和运动就能够进行下去，而不会引起任何有害的代谢后果。

现在，假设该久坐个体决定增加运动的速度。运动速度的增加会引起心率和呼吸频率的增加，以满足合成 ATP 所需的氧气量。但是，由于生理系统的限制，她不可能无限地增加速度。另外，由于她长期不进行锻炼，她的肌肉细胞仅具有适应久坐生活的新陈代谢能力。即使心脏和肺能够向肌肉提供足够的氧气，但肌肉细胞不具备足够的利用氧气合成 ATP 的能力。最终，通过氧化磷酸化途径合成的 ATP 无法满足机体的需要，机体只能回过头来再通过糖酵解来提供大部分的 ATP。

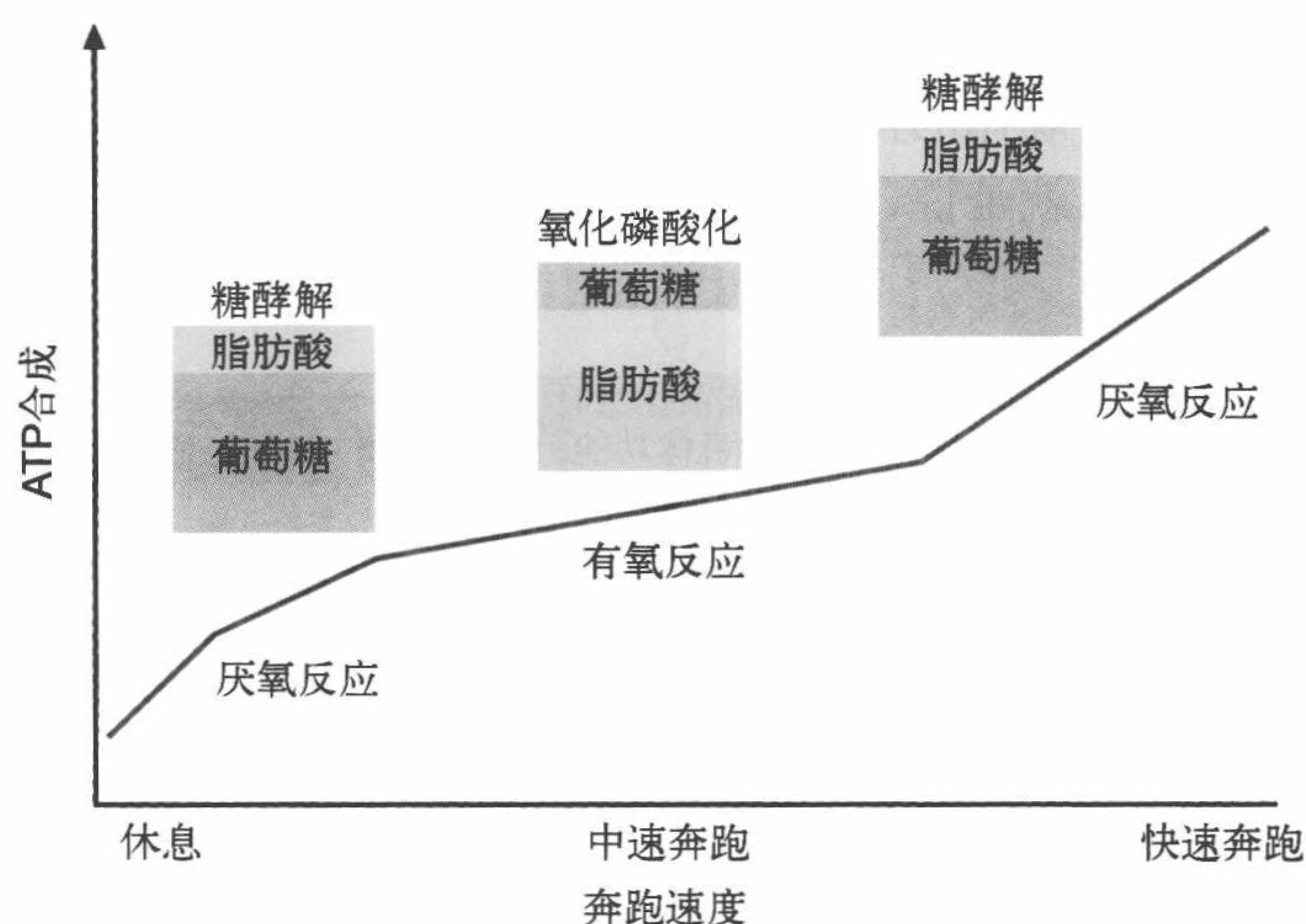


图 10.8 以不同的速度进行单一回合练习时合成 ATP 的代谢通路和能量底物。

细胞氧化途径的适度过载使 ATP 合成能力增强

长期久坐的个体只有与该生活方式一致的有氧代谢能力来维持肌肉的收缩率。但是，如果她能够坚持每天进行一定时间的有氧运动，那么她的肌肉产生 ATP 的能力就可以得到提高。有氧运动会诱导几种生理性和细胞性的反应，如增加血容量、促进红细胞的生成、促进糖酵解和氧化磷酸化途径中的蛋白质和酶的表达等（图 10.9）。每天进行有氧运动，几个星期的时间就能够使这些反应成为常态，即便是在休息的时候也是如此。这种代谢的适应性解释了运动对于健康的好处。只要是通过有氧运动引起 ATP 合成通路超负荷，那么这种改变就将保持不变。

有氧运动促使血容量和红细胞数目增加，而这些又能够引起单位血液中输送到外周的氧气量增加。而且，因为有氧运动增强了肌肉的代谢能力，肌肉细胞从血液获取氧气分子也变得更为高效。其结果是，心脏并不像在进行有规律的体力活动前那样需要输出那么多的血到外周。心血管系统通过减少休息时的心率和降低血压来适应肌肉代谢效率的提高，从而减少了心脏的工作负担。此外，氧化代谢能力的增强意味着更多地使用脂肪作为能量的底物。由于脂肪储存在脂肪组织中，所以只要膳食热量没有增加，规律的锻炼计划就能够使体重减轻。许多研究表明，体重的减轻能降低 2 型糖尿病和冠状动脉疾病的风险。

规律性的体力活动可以预防细胞储备能力的下降

前面我们讨论了有规律的运动，以说明衰老的生物学过程可以减缓，但无法被阻止。正如你所看到的，系统的适度超负荷（如 ATP 合成能力的增强）会引起机体产生一些有益的适应，如心血管功能的改善、体脂减少，以及罹患某些疾病的风险降低。换句话说，

经常锻炼身体减慢了系统熵增的速度，亦即减缓了衰老的速度。在这些讨论中我们简要介绍了某些干预（如有规律的体力活动）是如何减缓衰老的速率的。现在，我们把注意力转到机制方面，也就是说，为什么体力活动能够减缓与年龄有关的机体功能退行的速度？

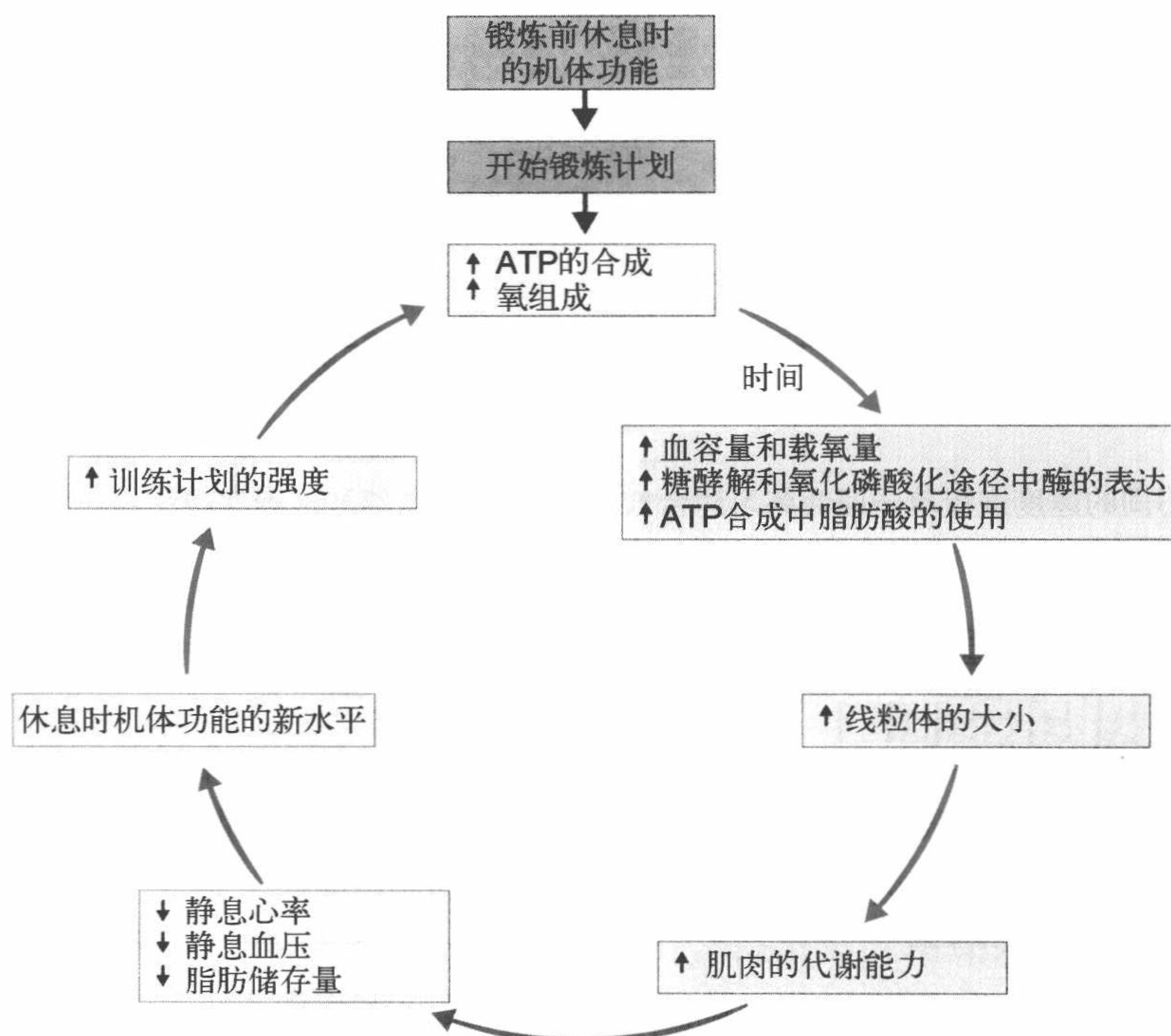


图 10.9 锻炼的效果。经常锻炼身体的好处表现在能够适应 ATP 合成过程中不断增长的需求。ATP 合成能力的增加能改善心血管功能，降低静息心率和血压，以及降低脂肪储存量。所有年龄段的个体都可以从锻炼中获益。

有规律的运动能够减缓衰老的速率，因为它有利于保持生理系统的潜力。在存在超出机体基础功能的压力，如疾病、事故或环境危害时，这一潜力有助于人类生存到生育年龄。从进化的角度来看，最成功的原始人是那些拥有能够使他们达到生育年龄潜力的人类。但是正如我们所知道的，在达到生育年龄后，人类就没有继续维持这一潜力的生殖优势了。从这个年龄开始，生理系统的潜力将开始衰退。

生理系统潜力下降的速度在很大程度上是由机体达到生育年龄时拥有的能力决定的。较高的潜力能够减慢衰老的速率。在第 9 章里我们曾经讨论过更年期前的女性在骨骼中储备的矿物质是如何预防绝经后骨质过多流失的。同时，多个生理系统在整个生命周期中保留了增强潜力的能力。

下面我们以人类体温调节系统的储备能力为例，来说明运动是如何延缓衰老的速率的。生物体如果能够保持一个恒定的体温（对于人类而言即 37℃），那么就具备了生存上的优势。不必依赖于环境条件来提高或降低体温，意味着人类几乎可以生活在地球上的任何地方。就获得足够的食物而言，这是一个巨大的生殖优势。人类主要通过

生物化学反应产生热量来维持体温的恒定。当环境温度或外界温度为 20 ～ 25℃时，基础水平的新陈代谢就足以维持体温的恒定了。当环境温度低于或高于此范围时，则需要一种生理调节机制来使体温不会变得太低或太高。例如，如果环境温度为 35℃，我们会通过增加皮肤血流量将体内的热量辐射至大气中；通过出汗，将热量传递给血液水分子，再将其释放到皮肤上，通过蒸发的冷却效果来维持体温。这些散热机制依赖于多个生理系统的储备能力：增加心率，从而增加血流量；皮肤温度过高时可分泌应激激素的血管系统；皮肤毛细血管和较大血管的扩张等。在寒冷的环境中保持体温也需要我们通过不同的生理系统作出反应以保存热量。我们进行体温调节的能力直接取决于个体储备能力的强弱，而这种能力对于生存来说是一个关键的因素。

锻炼提升了我们应对环境挑战以维持体温的储备能力。经常参加体育锻炼的个体能够保持或增加肌肉和皮肤的毛细血管密度、血液流向四肢的速度、心脏的每搏输出量和氧化代谢能力等。换句话说，（经常运动的）健康个体比久坐的个体能够更有效和快速地应对温度的挑战。另外，大量研究也表明，有规律地参加体育锻炼的老人比久坐的老人能够更好地应对体温调节方面的挑战。

进行规律性的运动也被证明能增加或保持心血管系统的储备能力，并能够减慢多个生理系统衰老的速率。一些科研人员利用这一过程中所发生的适应性改变来研究人类延缓衰老速率的机制。尽管这些研究目前仅获得了初步的结果，但是这些结果和分子保真度与衰老速率相关的假设是一致的。例如，年龄相关性肌肉萎缩似乎涉及组织损伤修复的基因。这些基因在老年动物肌肉中的表达水平要低于年轻动物。老年动物肌肉纤维中似乎积累了损伤的蛋白质，这反过来又会降低分子的保真度。体力活动是否会诱导损伤组织内修复基因的表达，这一点还有待观察。但是不管怎样，运动可以为探讨分子保真度和衰老速率之间的关系提供一个合适的模型。

展望未来：调控衰老与长寿的意义

老年生物学研究在 20 世纪 90 年代后期经历了一个重要的转变。找到衰老与长寿的根本原因的目标推动科学家们从识别衰老特征的观察性研究转向开展如何延缓衰老并延长寿命的实验性研究。正如我们所看到的，低热量膳食和增加体力活动已被证明是延缓衰老的有效方法，但是对于整体人群来说，采取这样的策略并不现实。这也强烈地提示，需要采用被动的、类似治疗式的干预，如服用药物、进行基因治疗等，来说服人们在延缓衰老方面发挥更为积极的作用。

但是目前并没有可靠的科学证据支持存在一种能够减缓、停止或逆转人体衰老的医学干预方法。任何与此相反的建议不是用来销售产品的误导性营销技巧，就是阐述自己的理想变成了现实的极个别的夸大之词。不过，应用到老年医学研究中的新的生物技术为我们在不太遥远的将来能够减缓衰老的速率，并通过医学干预来延长平均寿命带来了很大的希望。尽管一般人只能猜测预期寿命的确切数字，但知识渊博的老年学家和人口学家经常作出人类的平均寿命能够达到 100 ～ 120 岁的预测。

预期生物技术革命将引起寿命和青春（青壮年期）的延长。这一延长将深刻改变

社会的基本结构，从而把人类带入了一个前所未有的领域。传统上，社会以实现青年时期的愿望、需求和期望为基础而发展。但是随着人口寿命的延长，人类将不得不在历史上第一次为新的需求开辟空间。这种新的社会秩序带来的结果是无法预知的。但是，关于我们的社会将会变为什么样子的讨论已经开始了，这种新秩序带来的结果也已开始显现。在这里，我们简要地阐述一下这个讨论，以及生物伦理学家、社会学家、生物学家和其他专家对于这种新社会的一些看法。我们主要侧重于说明个体寿命的延长对于文化和社会结构意味着什么。

本节的目的是给读者提供一个能够进入这个重要讨论的参考框架，而不是提供社会将变成什么样子的答案。回想一下你在本书第 1 章前几页读到的内容："旨在改善健康和延长寿命的老年学研究必须遵循以下事实：无论特定年龄相关性功能障碍有着多么成功的治疗手段，衰老无可避免，死亡终将到来。"老年学家们不仅要在其专长的领域内成为专家，而且要成为对老年人口在改善健康和获得幸福后的心理、社会和经济方面的后果进行讨论的积极参与者。

青春延长和发病期缩短将成为未来衰老的特征

自文明出现以来，人们就开始追求长生不老并承担其后果。希腊神话中即讲述了太阳神阿波罗答应满足女先知 Cumaean 一个请求以换取她的童贞。Cumaean 选择了永生。然而她的要求里没有包括永恒的青春，结果她在永恒的时间里承受着老年残疾带来的痛苦。这个神话提醒我们，大多数人不愿意接受没有健康的长寿。寿命的显著延长应当也一定会伴随着青春的延长和健康状态相对较好的老龄生活。

有人预测，寿命的延长将类似于橡皮筋的伸缩。也就是说，生命周期里的各个阶段都将得到扩展，包括通常在寿命结束前出现的疾病增加的时期。大多数研究衰老未来的老年学家不同意这种橡皮筋的比喻。相反，他们认为，达到或接近生命终点时发病增加的时期最多持续几个月——就像目前一样；或者更为可能的是，该阶段将显著缩短。因此，经历衰老相关性疾病的时间在整个寿命中所占的百分比会下降，这种现象称为**发病阶段缩短**（compression of morbidity）。

既然青春会得到延长，发病阶段也会被压缩，那么医疗和社会保障制度会造成不堪重负的经济灾难的担忧在相当大程度上就可以得到消除。这样，我们的讨论就可以专注于老龄化社会可能出现的伦理和文化问题。随着寿命的延长，医疗保健总支出预计也会增长（虽然有人认为疾病的治愈会降低诊断和治疗过程昂贵的费用）。然而，这种医疗费用的增加是由于老年人群不断扩张造成的总人口的增加，而不是老年人口健康欠佳引起的。这样，问题就转变为对"如何才能更好地解决医疗费用支出"进行政治辩论了，而这恰恰与当前正在进行的讨论是别无二致的。与此相类似的是，如果参加社保的政策不改变，那么美国的社会保障系统最终就很可能无力支付（如信息栏 7.1 所述）。当然，这也是一个政治问题，社会（特别是民主社会）一次又一次地证明了这些问题都可以得到解决——也许并不能使每个人都满意，或者需要经历一些阵痛，但不管怎样最终能够解决。

长寿可能改变我们对个人成就和社会进步的看法

许多人认为长寿和青春延长的前景非常可观，并认为这可能是一个新的机会。在有较长寿命期望时，个体会更倾向于从事那些在较短寿命时可望而不可及的项目或探索。而在寿命较短的情况下，我们需要更仔细地确定目标的优先次序。错误可能会更加鼓励人们选择新的、更符合他或她性格和志向的职业。如果还能够再活 30 ～ 40 年，那么 70 岁或 80 岁的个体很容易这样做。120 岁的健康寿命期望值意味着年轻人可能会更愿意尝试有风险的职业和业余爱好，因为他们知道自己将有时间在同一冒险中再试一次或尝试一个新的冒险。由于风险是发现和进步的基石，社会将因此受益。

另外一些生物伦理学家对于健康长寿对个人成就的影响持有悲观的看法。他们的理论认为，青春的延长可能消除紧迫感，致使人们不再为实现目标和愿望而坚持不懈。如果你知道自己有机会“重做”，那么你可能不太愿意对任何特定的冒险坚持到底。坚持到底的态度将让位于过早地放弃自己的冒险，“重做”就成为生活的方式。我们现在所认同的目标、愿望和个人成就的价值很可能就失去了意义，从而导致了一个维持现状、不能进步的社会的出现，就像历史上曾经出现的那些一样。

寿命的延长可能改变我们对于延续物种责任的看法

寿命的延长也可能冲击人们对于更新物种责任的意识。对这一点持支持态度的人指出，20 世纪出现寿命延长的同时伴随着出生率的下降及生育年龄的推迟。生孩子的紧迫感正在被“可以等等”的思想所取代——晚一点儿还有足够的时间来享受更为稳定的家庭生活；年轻时应该花更多的时间来过“好日子”等。然而，许多夫妇发现，没有子女责任的“好日子”实在难以割舍，以至于他们不愿生孩子。此外，那些推迟生育的人们可能会发现在他们的生育年龄的后期，虽然他们怀有生育的愿望，但是生殖系统却无法配合了。在育龄期即将结束时，男性和女性的生殖能力都下降了。此外，对于女性而言，如果 35 岁以后再考虑生孩子，那么发生出生缺陷的风险将会显著增加。在这种情况下，出生率的降低反映的是生物学方面的问题。

另外一部分人认为出生率与寿命的关系不大。相反，出生率更依赖于从农业到工业社会转变带来的经济繁荣；而寿命的增加是工业社会的成果之一。就像 20 世纪前所有的社会一样，农业社会里的孩子们更多地被视为一种资产，因为他们可以通过在土地上进行劳作来为家庭提供价值。在工业社会里，儿童是被抚养者，需要花费家庭的资源。从历史上看，农业社会里有 1/4 的儿童在达到生育年龄之前就死亡了，所以一对夫妇往往需要抚养很多孩子以弥补劳动力的损失。今天，在发达国家里，很少有夫妇因疾病或意外失去孩子。生活在工业社会里，再加上儿童医疗费用的上涨，导致夫妇不愿意多生孩子。

21 世纪出生率的下降可能反映了在环境稳定的情况下生活的人群的自然演变情况，而不是延续物种愿望的丧失。正如你在第 3 章了解到的，相较于多变环境条件，生活在稳定环境条件下的人群的活产数明显较低。经济发达国家的人群大多拥有充足的食

物、住房、衣服、医疗保健服务和生活里其他的基本需求，即一个稳定的环境。没有必要通过增加后代的数量来应对未来因环境危害造成家庭成员损失的风险。这样的社会变得稳定，使出生率接近于死亡率（图 10.10）。即使青春延长、寿命增加，这种人群的稳定性很可能会持续下去。

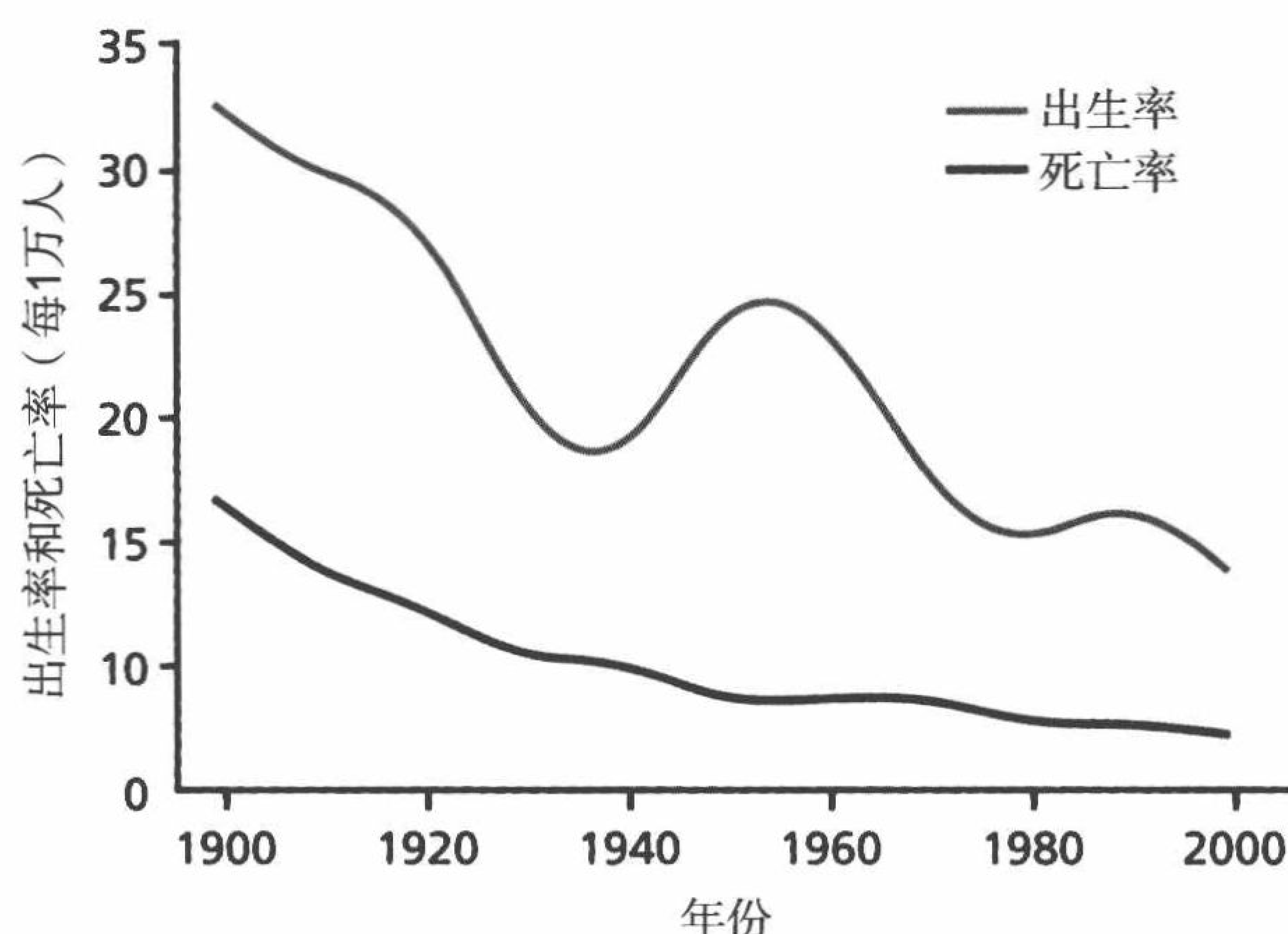


图 10.10 1900 ~ 2000 年美国人口的出生率和死亡率。（死亡率数据来自美国卫生与公众服务部的国家卫生统计中心 , *Natl Vital Stat. Rep*, 54 (20), Aug. 21, 2007. 出生率数据来源于美国卫生与公众服务部的国家卫生统计中心 , Vital Statistics of the United States, Vol I-II, 1971-2001.）

青春延长和寿命增加的个体的生殖能力问题也存在争议。正如你从本书中了解到的那样，生殖和长寿是紧密相关的。寿命的改变意味着生殖能力和生殖寿命的变化。考虑到青春的延长和寿命的增加很可能是因为在生命早期（如发育过程中）进行干预的结果，这种情况更有可能发生（见第 3 章和第 5 章）。此外，相较于延长寿命，解决生育率降低和出生缺陷问题的研究力度要更大一些。可以预见，生殖医学的进展至少与其他健康方面问题的研究进展相当。

出生率低和寿命的增加可能会改变几代人的生命周期

家庭和社会的结构都是围绕着生命周期来确立的，在这样的生命周期中每一代人都具有明确的作用。在历史上的大多数时间里，直到现代社会中，家庭的生命周期往往包括了三代人：子女、父母、祖父母。作为新一代的孩子们是由相对年轻的父母抚养至成年的。父母是子女的主要照顾者，并教导他（她）们掌握独立生活所需的基本技能。祖父母对于新一代的抚养往往贡献甚微，他们在满足新一代的需求方面仅发挥着配角的作用——如照顾小孩儿和提供礼品等。祖父母在家庭结构中的重要作用更多地集中于为自己的孩子传授一生的智慧。在这种三代生命周期中，传授知识和智慧的途径是祖父母传给父母，父母再传给孩子。因为这种家庭习惯传递的时间比较短，所以不会发生显著的变化。这样，家庭就获得了自己独有的特征，同时家庭中的个人形成一定的归属感。

总体而言，家庭的三代结构可以用来比喻社会，其中每一代都具有特定的作用。为了最终在社会中成为一个有成绩的公民，新一代的儿童将在培训和教育体系中接受训练，这在某些方面类似于亲子的教导关系。从培训到工作，再到作为成年人为社会所接纳的转变过程中，个人必须站稳自己的位置——社会阶梯的底端，并努力学习“社会运行的规则”。就像祖父母在家庭结构内的作用一样,处于社会阶梯顶端的前辈将“社会运行的规则”传授下去。社会的三代结构激励个人获得成功，并推动社会朝着积极的方向运行。我们很早就知道，学校里学习的成功会让我们在工作和社会上取得成功，而这又将给个人带来权威、权力和财富。

家庭和社会中三代的循环周期是以个体拥有 60 ～ 80 年的寿命为基础的。在这个模型中，儿童可以成长为父母，父母可以演变为祖父母。出现这种有序的变化是因为祖父母或老一代因死亡或疾病而退出，从而为“社会阶梯的顶端”腾出位置。但如果青春的延长和寿命的增长使死亡和体弱得到延迟从而导致家庭中的智者和社会中的顶层人士过多，那将带来什么样的结果呢？例如，想象一下平均寿命达到 120 岁时家庭结构会是怎样的。今天子女、父母、祖父母的家庭将让位给一个包括了健康和活跃的曾祖父母、曾曾祖父母，甚至曾曾曾祖父母的家庭。这样，家庭中的智者从 4 个祖父母及外祖父母增长到多达 32 个曾曾曾祖父母。三代家庭能够进行的家庭传统和特征的继承会因智者绝对数量的增多而被削弱。还有人认为家庭独有特征的丧失将导致个人无法与过去联系起来，从而给自己的定位带来挑战。

有人预测，随着出生率和死亡率接近平衡（见图 10.10）——毫无疑问这样一个趋势将在拥有大量健康老年人口的社会中形成并持续下去，总人口规模将停滞不前，经济增长将变得十分缓慢，就业机会的增长也将减缓。而且，随着青春的延长和老年人口健康的改善，仅有少数占据高级职位或拥有资深经历的人会选择退休。高层工作机会的减少意味着年轻人的晋升之路变得狭窄，同时缺乏完成从培训到正式工作转变的职位。目前人们所信仰的“只要勤劳工作就会获得成功”的理念将会受到挑战。考虑到所有的这一切，我们需要重新弄清楚在将来怎样才是对社会有用的人。许多专家认为这个重定义的过程将十分缓慢，并且第一代将花费相当大的代价来适应这种新的经济结构。

生物老年学的未来

在一个平均健康寿命超出 100 岁的社会中人们会遇到哪些情况？对于这一问题，我们已在前面介绍了乐观者和悲观者的看法。乐观主义者往往从社会里看到各种各样的机会。死亡变得遥远使得人们可以更为从容地尝试新的机会。在艺术、科学和医学等领域里更为广泛的探索和实验会促进人类知识的扩展，最终加速人类社会的进步，全人类都将因此受益。悲观主义者认为生命离结束并不遥远，由此产生的紧迫感是一种强大的力量，它让人觉得有必要将全身心投入到工作或抱负中去。正是这种紧迫感支撑着社会的进步。寿命的延长可能会消除这种紧迫感，从而使社会前进的步伐变小。

没有人能肯定社会将变成什么样子，而且，这也不是本书要论述的问题。我希望通过阅读本书你会看到以前没有想到或者遇到过的观点。对于目前推行的延缓人体衰老的研究而言，大多数人可能从来没有考虑过减少甚至停止对如何延缓衰老进行研究，而把延长寿命的研究作为一个可以接受的替代方案。如果认为悲观的看法站得住脚，那么我们就必须考虑延缓衰老的研究是否对社会有价值。在这种情况下，将研究的重点放到治愈疾病和在当前人们拥有的寿命里缩短疾病发生的时间可能更具价值。

然而，实际情况是延缓衰老研究的重要性将会逐渐上升而不是降低。即使生病阶段可以被压缩成短短的几个月，患病和衰老的问题仍然令大多数人厌烦。人类的平均寿命将继续增加，老年人群的健康状况将持续得到改善。寿命的延长和健康状况的改善将给社会带来新的、不易应对的挑战。如果我们能保证这些讨论持续下去并且可以容纳任何观点，那么对个体任何不利的影响都可以降低到最小程度。生物老年医学将在这一讨论中发挥着主导的作用。

核心概念

- 衰老无法被调控，因为热力学定律是普遍适用而且无法改变的。
- 虽然衰老无法调控，但衰老的速率可以控制。为了调控衰老的速率，生物老年学家们必须开始回答“我们为什么生存？”而不是“我们为什么死亡？”
- 需要通过基因组学的方法确定哪些基因最容易受到热力学第二定律的影响。
- 对于所有观察过的、未经遗传修饰的物种来说，不引起营养不良的热量限制均可以延长平均和最长寿命。
- 关于热量限制，改变食物中宏量营养素的组成或增加其维生素和矿物质的含量对动物的寿命影响甚微。
- 生物老年学家们利用低等生物如酵母、线虫和果蝇来研究热量限制延长寿命的机制。
- 初步结果提示，进行 30% 热量限制的恒河猴的平均寿命比自由进食组的稍长，最长寿命则没有区别。与其他物种相比，两组恒河猴在寿命方面可能具有的差异会很小。
- 相对于自由进食组，热量限制组猴子罹患年龄相关性疾病的比例更低。
- 热量限制对于人体是否有效目前还存在争议，尚无定论。
- 通过运动来降低年龄相关性疾病的患病风险有可能引起人群平均寿命的增加；运动不能延长最长寿命。
- 运动减缓衰老速率主要是通过增加潜力（储备能力）实现的。
- 未来老年人群的特点是青春的延长和患病期的缩短。
- 随着青春的延长和患病期的缩短，个人成就的概念、物种更新的重要性，以及家庭和社会的代际结构都将受到挑战。

讨论问题

Q10.1　在生物系统中，热力学第二定律不断地、随机地进行着。解释为什么第二定律的这一特性会对衰老的调控造成障碍。

Q10.2　有些人声称过去100年观察到的寿命的增长反映了衰老可以成功得到干预。这种说法正确吗？讨论一下为什么是或不是这样。

Q10.3　列举通过热量限制可以延长寿命的证据。说明寿命的延长是因为热量的限制，而不是其他营养物质的限制（或补充）。

Q10.4　同时列举非人灵长类动物和人类的例子，说明为什么人类进行热量限制并没有像在其他物种中那么有效。

Q10.5　解释为什么在锻炼强度超过舒适交谈的运动中，人体会更多地使用葡萄糖而不是脂肪酸来合成 ATP。

Q10.6　规律性的运动能够减少休息时的心率、降低血压并增加红细胞的数量。这是为什么？

Q10.7　讨论衰老速度和潜力（储备能力）之间的关系。解释有规律的体力活动是如何增加生理系统的潜力的。

Q10.8　讨论农业社会向工业社会的转变是如何导致出生率下降的。在你的答案里应包括从种群生物学的角度对出生率下降的解释。

Q10.9　曾祖父母加入家庭世代结构以后，个人在家庭中的身份将会如何变化？

Q10.10　考虑到当前社会发展的方向，你希望拥有更长的寿命吗？为什么愿意或者不愿意？

扩展阅读

调控生物衰老

Hayflick L (2007) Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both. *PLoS Genet* 3:e220.

Hayflick L (2007) Biological aging is no longer an unsolved problem. *Ann NY Acad Sci* 1100:1-13.

Lambert FL (2007) A student's approach to the second law and entropy. http//entropysite.oxy.edu/students_approach.html.

Mitteldorf J (2010) Aging is not a process of wear and tear. *Rejuvenation Res* 13:322-326.

Toussaint O, Raes M & Remade J (1991) Aging as a multi-step process characterized by a lowering of entropy production leading the cell to a sequence of defined stages. *Mech Ageing Dev* 61:45-64.

调控长寿：热量限制

Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, et al. (2009) Caloric restriction delays disease

onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* 325:201-204.

Guarente L (2005) Calorie restriction and SIR2 genes-towards a mechanism. *Mech Ageing Dev* 126:923-928.

Klass MR (1977) Aging in the nematode *Caenorhabditis elegans*: major biological and environmental factors influencing lifespan. *Mech Ageing Dev* 6:413-429.

Masoro EJ (2005) Overview of caloric restriction and ageing. *Mech Ageing Dev* 126:913-922.

Mattison JA, Black A, Huck J, et al. (2005) Age-related decline in caloric intake and motivation for food in rhesus monkeys. *Neurobiol Aging* 26: 1117-1127.

Mccay CM, Crowell MF & Maynard LA (1935) The effect of retarded growth upon the length of lifespan and upon the ultimate body size. *J Nutr* 10:63-79.

Rochon J, Bales CW, Ravussin E et al (2011) Design and conduct of the CALERIE study: Comprehensive Assessment of the Long-term Effects of Reducing Intake of Energy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 66:97-108.

Rogina B, Helfand SL & Frankel S (2002) Longevity regulation by *Drosophila* Rpd3 deacetylase and caloric restriction. *Science* 298:1745.

Weindruch R & Walford RL (1982) Dietary restriction in mice beginning at 1 year of age: effect on lifespan and spontaneous cancer incidence. *Science* 215:1415-1418.

Weindruch R, Walford RL, Fligiel S & Guthrie D (1986) The retardation of aging in mice by dietary restriction: longevity, cancer, immunity and lifetime energy intake. *J Nutr* 116:641-654.

Yu BP. Masoro EJ, Murata I, et al. (1982) Lifespan study of SPF Fischer 344 male rats fed ad libitum or restricted diets: longevity, growth, lean body mass and disease. *J Gerontol* 37:130-141.

调控衰老的速度：体力活动

Brooks GA, Fahey TD & Baldwin KM (2005) Exercise Physiology: Human Bioenergetics and Its Applications, 4th ed. Boston: McGraw Hill.

Goldspink DF (2005) Ageing and activity: their effects on the functional reserve capacities of the heart and vascular smooth and skeletal muscles. *Ergonomics* 48: 1334-1351.

Holloszy JO, Smith EK, Vining M & Adams S (1985) Effect of voluntary exercise on longevity of rats. *J Appl Physiol* 59:826-831.

Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL & Hsieh CC (1986) Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med* 314:605-613.

展望未来：调控衰老与长寿的意义

Benecke M (2002) The Dream of Eternal Life: Biomedicine, Aging and Immortality. New York: Columbia University Press.

Chen NN (2009) Food, Medicine, and the Quest for Good Health: Nutrition, Medicine,

and Culture. New York: Columbia University Press.

Lesnoff-Caravaglia G ed (1987) Realistic Expectations for Long Life. New York: Human Sciences Press.

President's Council on Bioethics (2003) Beyond Therapy: Biotechnology and the Pursuit of Happiness. Washington, DC: Government Printing Office.

Solomon LD (2006) The Quest for Human Longevity: Science, Business, and Public Policy. New Brunswick, NJ: Transaction Publishers.

（周　群　张　果　译）

附　　录

国家生命统计报告

58 卷，21 期　2010 年 6 月 28 日

美国生命表，2006

—Elizabeth Arias 博士，生命统计部门

在方法注释中表 II 第 2 页的数据已经进行了修正。

摘要

目的：这篇报告呈现了依据 2006 年美国年龄别死亡率构建的反映年龄、种族和性别的完全时期生命表。

方法：用于构建 2006 年生命表的数据是 2006 年最终死亡率统计数据，2006 年 7 月 1 日依据 2000 年的十年人口普查估计的人口，和 2006 年 66 ~ 100 岁人口的医疗保险数据。2006 年生命表是利用一种最初应用于 2005 年版的最终年度美国生命表所的改进方法估算的（1）。为了具有可比性，2000 ~ 2004 年的所有生命表都利用这种改进的方法重新估算并且发表于美国生命表 2005 年报告的附录中（1）。这些修订的表格替代了所有先前发表的 2000 ~ 2004 年的生命表。

结果：2006 年，出生时的整体预期寿命是 77.7 岁，显示比 2005 年的预期寿命增加了 0.3 岁。从 2005 年到 2006 年，所有群组出生时的预期寿命都有所增加。包括男性（从 74.9 岁增加到 75.1 岁）和女性（从 79.9 岁增加到 80.2 岁），白人（从 77.9 岁增加到 78.2 岁）和黑人（从 72.8 岁增加到 73.2 岁），黑人男性（从 69.3 岁增加到 69.7 岁）和女性（从 76.1 岁增加到 76.5 岁），以及白人男性（从 75.4 岁增加到 75.7 岁）和女性（从 80.4 岁增加到 80.6 岁）。

关键词：预期寿命，生存，死亡率，种族

前言

生命表有两种类型 – 同龄群（或世代）生命表和阶段（或现时）生命表。同龄群



U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES（美国卫生部）
Centers for Disease Control and Prevention（疾病控制与预防中心）
National Center for Health Statistics（国家健康统计中心）
National Vital Statistics System（国家生命统计系统）



生命表代表了某特定出生群组的经验死亡，比如所有 1900 年出生的人，从出生时刻开始的连续历年中的连续年龄段。依据通过连续历年观察到的年龄别死亡率，同龄群生命表反映了一个实际存在的群组从出生到全部死亡的实际过程。构建一个单独的完全同龄群生命表需要许多年的数据。由于数据难以获得或者不完整，通常很难完全通过从实际同龄群中得到的数据来构建同龄群生命表（2）。例如，代表 1970 年出生一组人的死亡过程的生命表需要使用数据推算方法来估算未来的死亡数（3,4）。

不像同龄群生命表，现时生命表不能代表实际出生组的死亡过程。更确切地说，现时生命表反映的是一个假设的出生组在一生中如果经历某个特定时间段的死亡条件时会发生什么。因此，举例来说，2006 年的时期生命表反映了一个假设的群组一生的年龄别死亡率一般为 2006 年实际人口的死亡率。现时生命表的特征是描述当时死亡时间的“快照”，并且反映了一组某特定年份的一般年龄别死亡率的长时间的应用。在这篇报告中，“生命表”这一术语仅仅指的是现时生命表而非同龄群生命表。

数据和方法

用于准备 2006 年美国生命表的数据来源于 2006 年当年死亡的最终数字，2006 年的人口普查后估计值，以及年龄别死亡数和护理 & 保健服务中心估计的 2006 年 66 ~ 100 岁医疗保险人口的数目。

用于评估文中生命表的人口是在美国人口普查统计局的通力协作下产生的，并且与 2000 年人口普查后估计值产生方式一致。就像 1997 年管理与预算办公室（OMB）所示指导所反映出的，2000 年人口普查对于被调查人个人和家眷的种族有不止一种选择。1997OMB 指南中，亚裔与夏威夷当地人和其他太平洋岛屿族群做了曲隔。在早前的 OMB 标准中（1977 年发布），亚裔和太平洋岛屿族群被归为同一类。从 2003 年的死亡数据开始，一些州在死亡认证中增补了“混合种族”这一项。大约一半的州继续延续 1977 年 OMB 指南的规定（死亡认证数据不会区分亚裔于夏威夷土著或者其他太平洋岛屿族群），同一栏中只有一个种族。因此，这几个州的有关于种族的死亡认证数据与 2000 年人口普查的数据无法匹配。为了产生 2006 年的死亡数据，很有必要将多种族数据连接回单种族的分类中。除此之外，2000 人口普查数据被修正与 1007OMB 种族分类相一致，这是为了去说明亚裔、夏威夷土著和太平洋岛屿族群是一种混合的分类，也是为了展示年龄作为人口普查的依据日期。这一连接人口的过程被一部独立的论著所展示。这几个适用 1997OMB 指南的州的混合种族的数据被连接回单种族的分类。一旦所有的州均按照 1997OMB 指南进行数据收集，那么可以预期的是，连接人口的应用将无法继续。

读者们应当留心，用于汇编死亡率的人口数据是基于特定的估计过程的。这并不是真实的计数。2000 年的人口便是基于 2000 年的人口统计。这一估计过程有一些错误。在接下来的几年中，补充性的信息将会包括进此估计过程，很可能会导致人口估计过程的进一步修正。

来自护理中心的数据被用于去补强 66 岁及其以上老人的生命统计和人口普查数据。原意护理中心的老人数据被认为比人口普查的数据更为准确，因为被护理者（老年人）

必须提供他们的生日以使他们有资格得以护理，尽管在人口普查的过程中并没有涉及获取受访者年龄的请求。人口普查数据中，老年人年龄错误的发生率被认为足够重要，可能会导致老年人死亡率的错误估计（参见“方法注释”部分）

生命表可以为按照年龄数据年龄差的长度被分为两种格式。一个完整的生命表包括年龄的每一年的数据。简洁生命表则代表性的包括 5 年或 10 年的年龄数据。当然，一个完整的生命表可以轻松地由 5 年或 10 年的年龄组所合并（参见方法注释 - 如何做的指导 - 部分）。不同于 10 年的生命表，1997 年之前的美国生命表是标准生命表的缩略版。更多信息参见“方法注释”中有关于生命表的部分。

预期寿命——最常用于生命表统计的便为预期寿命（e_x），这是存活人（每个人都赋予一个年龄值 x）年龄数的平均值。预期寿命和其他生命表有关于 2006 年年龄的参数在总人口数中均有所展现，同时在表 1 ~ 9 中由种族和性别进行分别展现。在表 A 中对预期寿命由年龄、种族、性别进行了总结。

表 A　预期寿命，按照年龄、种族和性别：美国，2006 年

年龄	所有种族			白人			黑人		
	全体	男性	女性	全体	男性	女性	全体	男性	女性
0……	77.7	75.1	80.2	78.2	75.7	80.6	73.2	69.7	76.5
1……	77.2	74.7	79.7	77.6	75.1	80.0	73.2	69.7	76.5
5……	73.3	70.8	75.8	73.7	71.2	76.1	69.4	65.8	72.6
10……	68.4	65.8	70.8	68.7	66.3	71.1	64.4	60.9	67.7
15……	63.4	60.9	65.9	63.8	61.3	66.1	59.5	56.0	62.7
20……	58.6	56.1	61.0	59.0	56.6	61.3	54.7	51.3	57.8
25……	53.9	51.5	56.1	54.2	51.9	56.4	50.1	46.8	53.0
30……	49.2	46.9	51.3	49.5	47.3	51.5	45.5	42.4	48.2
35……	44.4	42.2	46.4	44.7	42.6	46.7	40.9	37.9	43.5
40……	39.7	37.6	41.7	40.0	37.9	41.9	36.4	33.5	38.9
45……	35.2	33.1	37.0	35.4	33.4	37.2	32.0	29.2	34.5
50……	30.7	28.8	32.5	30.9	29.0	32.6	27.9	25.2	30.2
55……	26.5	24.7	28.0	26.6	24.9	28.2	24.1	21.6	26.1
60……	22.4	20.7	23.8	22.5	20.9	23.8	20.4	18.2	22.2
65……	18.5	17.0	19.7	18.6	17.1	19.8	17.1	15.1	18.6
70……	14.9	13.6	15.9	14.9	13.6	15.9	13.9	12.3	15.1
75……	11.6	10.4	12.3	11.5	10.5	12.3	11.1	9.8	12.0
80……	8.7	7.8	9.3	8.7	7.8	9.3	8.7	7.7	9.3
85……	6.4	5.7	6.8	6.3	5.7	6.7	6.7	5.9	7.1
90……	4.6	4.1	4.8	4.5	4.0	4.7	5.1	4.5	5.3
95……	3.2	2.9	3.3	3.2	2.8	3.3	3.8	3.5	3.9
100….	2.3	2.0	2.2	2.2	2.0	2.2	2.8	2.6	2.8

2006 年预期寿命的起始值（e_0）是 77.7 岁。这代表此平均年龄是以假设生命表中的队列成员可能被期望与在出生时是存活的为前提。

特定年龄段的存活者——另一种评估合成生命表队列中寿命的方法是通过决定特定年龄的存活者的比例。生命表的 I_X 栏提供了计算比例的数据。表 B 由年龄、性别和种族总结了幸存者的数字。例如，起始的 2006 生命表队列中的 100 000 人中的 54201 人（约 54.2%）在 80 岁时仍然存活。换句话说，一个人能活到 80 岁的几率为 54%。存活的可能性可以在任何年龄被计算，通过将终点寿命存活者的数字除以起始寿命存活者的数字。例如，我们要计算 20 ~ 85 岁之间的存活的可能性，我们可以用 85 岁存活者的数字（37 805 人）除以 20 岁存活者的数字（98 747 人），得到的存活的可能性为 38.3%。

表 B　不同年龄的存活数目，出生时为 100 000，按照种族和性别：美国，2006

年龄	所有种族			白人			黑人		
	全体	男性	女性	全体	男性	女性	全体	男性	女性
0………	100 000	100 000	100 000	100 000	100 000	100 000	100 000	100 000	100 000
1…….	99 329	99 266	99 395	99 442	99 388	99 499	99 663	98 552	98 777
5…….	99 216	99 144	99 291	99 341	99 279	99 406	98 492	98 367	98 622
10……	99 147	99 068	99 229	99 277	99 208	99 349	98 394	98 254	98 539
15……	99 065	98 972	99 164	99 200	99 117	99 299	98 285	98 125	98 451
20……	98 747	98 524	98 982	98 898	98 702	99 105	97 868	97 484	98 266
25……	98 253	97 797	98 739	98 430	98 017	98 847	97 174	96 435	97 940
30……	97 759	97 099	98 461	97 970	97 370	98 616	96 380	95 274	97 500
35……	97 213	96 371	98 105	97 466	96 697	98 292	95 452	94 001	96 892
40……	96 495	95 466	97 579	96 799	95 851	97 813	94 256	92 489	95 987
45……	95 397	94 112	96 740	95 771	94 569	97 048	92 515	90 398	94 564
50……	93 750	92 082	95 478	94 231	92 655	95 893	89 877	87 206	92 430
55……	91 352	89 083	93 681	91 992	89 850	94 231	85 930	82 211	89 426
60……	88 057	85 054	91 119	88 870	86 041	91 806	80 756	75 746	85 423
65……	83 251	79 346	87 200	84 216	80 526	88 012	73 917	67 414	79 910
70……	76 661	71 652	81 662	77 739	72 970	82 584	65 507	57 534	72 760
75……	67 331	61 057	73 449	68 440	62 425	74 416	55 000	45 743	63 292
80……	54 201	46 859	61 175	55 215	48 070	62 094	42 229	32 641	50 822
85……	37 805	30 371	44 685	38 526	31 170	45 373	28 469	20 043	36 141
90……	20 898	15 034	26 183	21 196	15 318	26 479	15 864	9 952	21 357
95……	7 991	4 859	10 685	7 979	4 873	10 656	6 716	3 675	9 558
100….	1 737	850	2 460	1 672	804	2 373	1 928	905	2 845

生命表的解读

栏 1- 年龄（x 到 x+1）——展示了两个确切年龄之间的年龄差。比如，“20 ~ 21”意为 20 岁到 21 岁间有 1 个年龄差。

栏 2- 死亡可能性（q_x）——展示了年龄 x 到 x+1 的死亡可能性。例子，对于年龄差在 20 ~ 21 岁的男性，死亡可能性为 0.013 29（表 2）。死亡可能性一栏构成了生命表的基础，所有的后续栏目均由此延伸。

栏 3- 存活数（l_x）——展示出了起始研究队列中 100 000 人中，每个年龄差之间的存活数目。l_x 数值由 q_x 数值计算而来，这会被应用于对于起始 100 000 人中仍旧有多少人在每个年龄差的开始阶段还存活的一个提醒。因此，100 000 名出生的女童中，99 395 将会度过她们生命的第一年并进入第二年，99 229 将会到达 10 岁，98 982 将会到达 20 岁，44 685 将会到达 85 岁（表 3）

栏 4- 死亡数（d_x）——展示 100 000 人在每个连续年龄差过程中的死亡数目。比如，100 000 人出生，第一年将会有 734 人死亡；20 ~ 21 岁过程中会有 131 人死亡；到达 100 岁后 850 人将会死亡。栏 4 中的每一个数字是栏 3 中两个连续数字的差值。

栏 5- 个人 - 年龄存活数（L_x）——展出生命表队列中年龄差 x 到 x+1 个人 - 年龄存活数。栏 5 中的每一个数字代表了两个给定日期之间的存活总时间，通过更早的日期。因此，男性的 20 ~ 21 之间的 98 459 是存活于 20 岁和 21 岁之间的总数字，而栏 3 中的 98 524 则代表那些 100 000 人中到达 20 岁的存活人数。

栏 6- 总个人 - 年龄存活数（T_x）——展示出了个人 - 年龄的总人数，这会在生命表队列中的年龄差 x ~ x+1 的起始时的人数。比如，5 532 004 是到达 20 岁的 98 524 位女性的年龄和。

栏 7- 预期寿命（e_x）——展示出了任何年龄下，仍旧可以存活的年龄数，通过那些存活的年龄，基于给定的年龄特定的死亡率。这可以由总个人 - 年龄数除以存活数得到，即 T_x/l_x。因此，20 岁男性的平均存活年龄是 56.1 岁（5 532 004 除以 98 524）。

结果

美国人口预期寿命

表格 1 ~ 9 是按种族（白人和黑人）、性别统计的 2006 年全美寿命表。表格 A 和 B 按照年龄、种族和性别总结了预期寿命和生存率。2006 年的出生后预期寿命代表的是如果一组婴儿都能挺过每个年龄段的死亡考验，这组婴儿将会活下去的平均年数。2006 年，出生后预期寿命是 77.7 岁，相较于 2005 年的 77.4 岁，增长了 0.3 年。近 30 年来，每年的变化平均下来也是如此。从上个世纪到现在，美国国民的预期寿命一直保持着缓慢增长的趋势（10）。

因为年龄或其他原因而导致的死亡率的变化很大程度影响了预期寿命的变化。出生后预期寿命从 2005 年增长到 2006 年，男性是 75.1 岁，女性是 80.2 岁。心脏病、癌症、慢性呼吸道疾病和中风等疾病致死率的降低是男性和女性寿命都增加的原因。如果不

是因为意外死亡、病毒性肝炎、谋杀和肾脏疾病的发生增多，总人口 2005 ~ 2006 年预期寿命会增长的更多（11）。

两性之间预期寿命的差距从 2005 年的 5 年增加到了 2006 年的 5.1 年。从 1900 年到 1975 年，两性预期寿命差从 2.0 年增加到了 7.8 年。这个差距的加大主要是男性因心脏缺血和肺癌而死亡的比例增加导致的。这两种疾病致死率的增加均是男性早期大量吸烟造成的(12,13)。在 1979 ~ 2004 年之间，两性预期寿命差由 7.8 年缩小到了 5 年，但在 2005 至 2006 年之间有一个微小的增长，到了 5.1 年。1979 年起两性预期寿命差的缓慢降低反映了女性在肺癌问题上的致死率在升高，而男性因心脏病死亡的概率在大幅减低（12,13）。

从 2005 年到 2006 年，黑人的预期寿命增长了 0.4 年，达到 73.2 岁；与此同时，白人的预期寿命增长了 0.3 年，达到 78.2 岁。黑人和白人之间的预期寿命差在 2006 年是 5.0 年，创历史新低。这个预期寿命的差距从 1900 年的 14.6 年缩小到 1982 年的 5.7 年，但在 1993 年又增长到了 7.1 年，此后又继续缩小（1994 年是 7.0 年）。1983 年至 1993 年间的增长很大一部分原因是黑人中 HIV 感染者和杀人犯增多（12,13）。

图 1 的四组图线中，白人女性依然有最高的出生后预期寿命（80.6 岁），此后紧跟着黑人女性（76.5 岁），白人男性（75.7 岁）和黑人男性（69.7 岁）。从 2005 年到 2006 年，黑人女性（从 76.1 岁到 76.5 岁）和黑人男性（从 69.3 岁到 69.7 岁）的预期寿命都增加了 0.4 年。黑人男性在 1984 年至 1989 年期间经历了史无前例的预期寿命的降低 (14)，但是在 1990 ~ 1992 年，1994 ~ 2004 年和 2005 ~ 2006 年之间每年都有增长。从 2005 年至 2006 年，白人男性的预期寿命增加了 0.3 年（从 75.4 岁到 75.7 岁），而白人女性的预期寿命也增加了 0.2 年（从 80.4 岁到 80.6 岁）。总体来说，1980 ~ 2006 年之间，黑人男性预期寿命增长了 5.9 年，白人男性 5.0 年，黑人女性 4.0 年，白人女性 2.5 年（表格 12）。

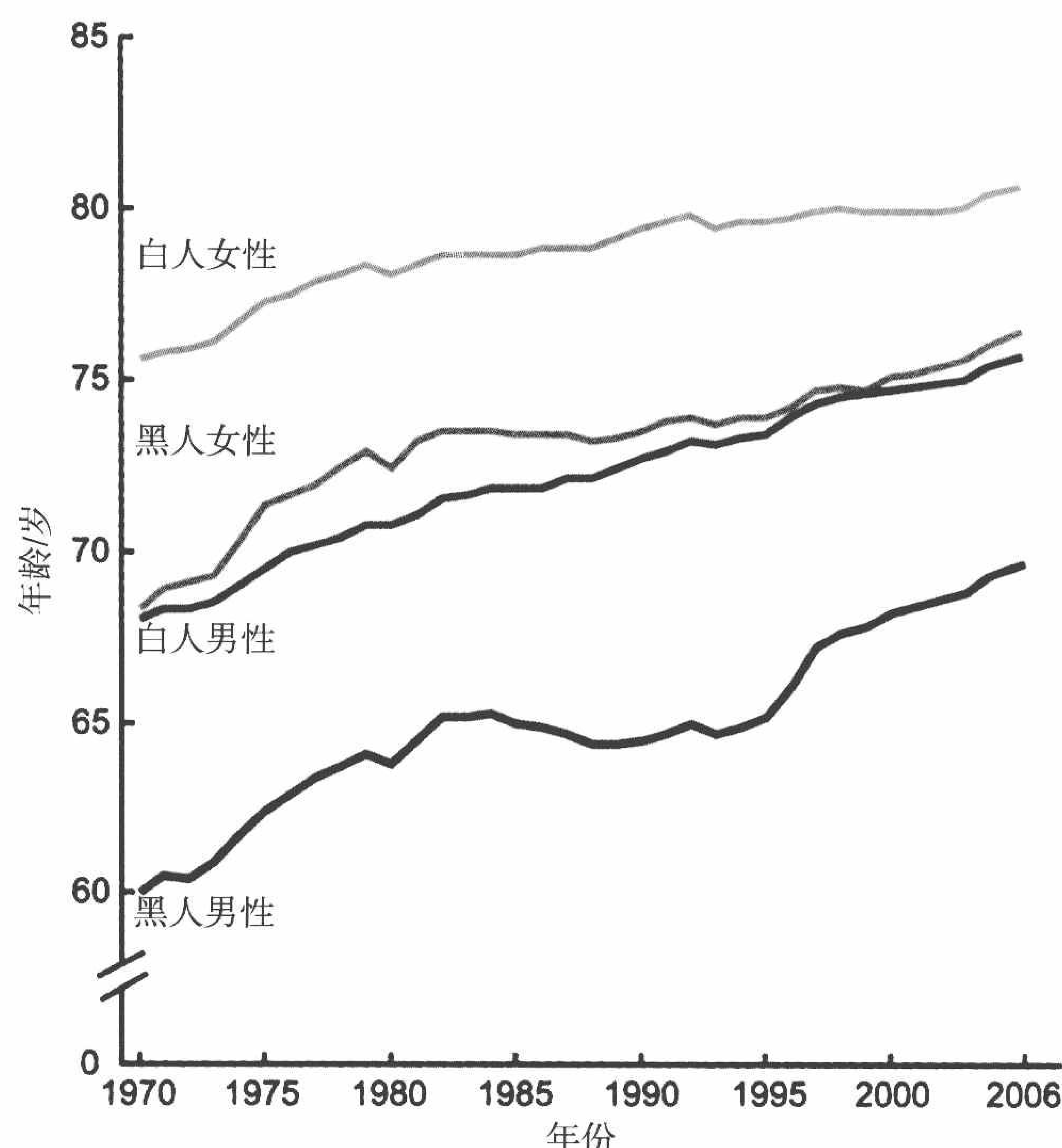


图 1 出生时的预期寿命，按照种族和性别：美国，1970 ~ 2006 年。

2006 预期寿命表可能被用于比较从出生起往后任意年纪起算的预期寿命。在考虑致死率的基础上，一个 65 岁的人平均还可活 18.5 年，到 83.5 岁；一个 100 岁的人

平均还可能活 2.3 年(表 A)。但由于数据可能存在误报,预期寿命到 100 岁的这个数据,尤其是黑人的预期寿命,还值得存疑(15,16,17)。

美国人口生存状况

表 B 按照年龄、种族、性别总结了以 100,000 个人为样本容量的存活情况(I_X)。表 10 展示了从 1900 ~ 2006 年的生存率变化趋势。2006 年美国出生的婴儿有 99.3% 过了他们人生中第一个生日。相比之下,1900 年有 12.4% 的婴儿只活了不到一年。根据 2006 预期寿命表,有 54% 的人活到了 80 岁,活到 100 岁的人达到了 1.7%;但是在 1900 年在中间年龄段死亡人数比例高达 58%,活到 100 岁的只有 0.03%。

图 2 和表 B 的四组曲线显示,白人女性的中间年龄死亡率最高,仅 49% 活到了 84 岁。之前假设的一群 100 000 名白人女婴,99.1% 活得到 20 岁,88% 活得到 65 岁,45.4% 活得到 85 岁。白人男性和黑人女性的走向类似。白人男性年轻时期的生存率比黑人女性要稍高一些,有 98.7% 活得到 20 岁而 80.5% 活得到 65 岁。98.3% 的黑人女性活得到 20 岁,79.9% 的活得到 65 岁。年老后的黑人女性存活率高于白人男性。85 岁时,白人男性的存活率约 31.2% 而黑人女性的存活率是 36.1%,两条曲线的交点如图 2 所示,在 75 岁的时候。黑人男性的中间死亡年龄是 73 岁,比白人女性少 11 年。对于黑人男性而言,97.5% 活得到 20 岁,67.4% 活得到 65 岁而 20% 活得到 85 岁。到 100 岁的时候,黑人和白人的生存率几乎没有区别,黑人男性和白人男性到 100 岁的生存率相差不到百分之一,女性这个差值稍高一些,达到百分之二。

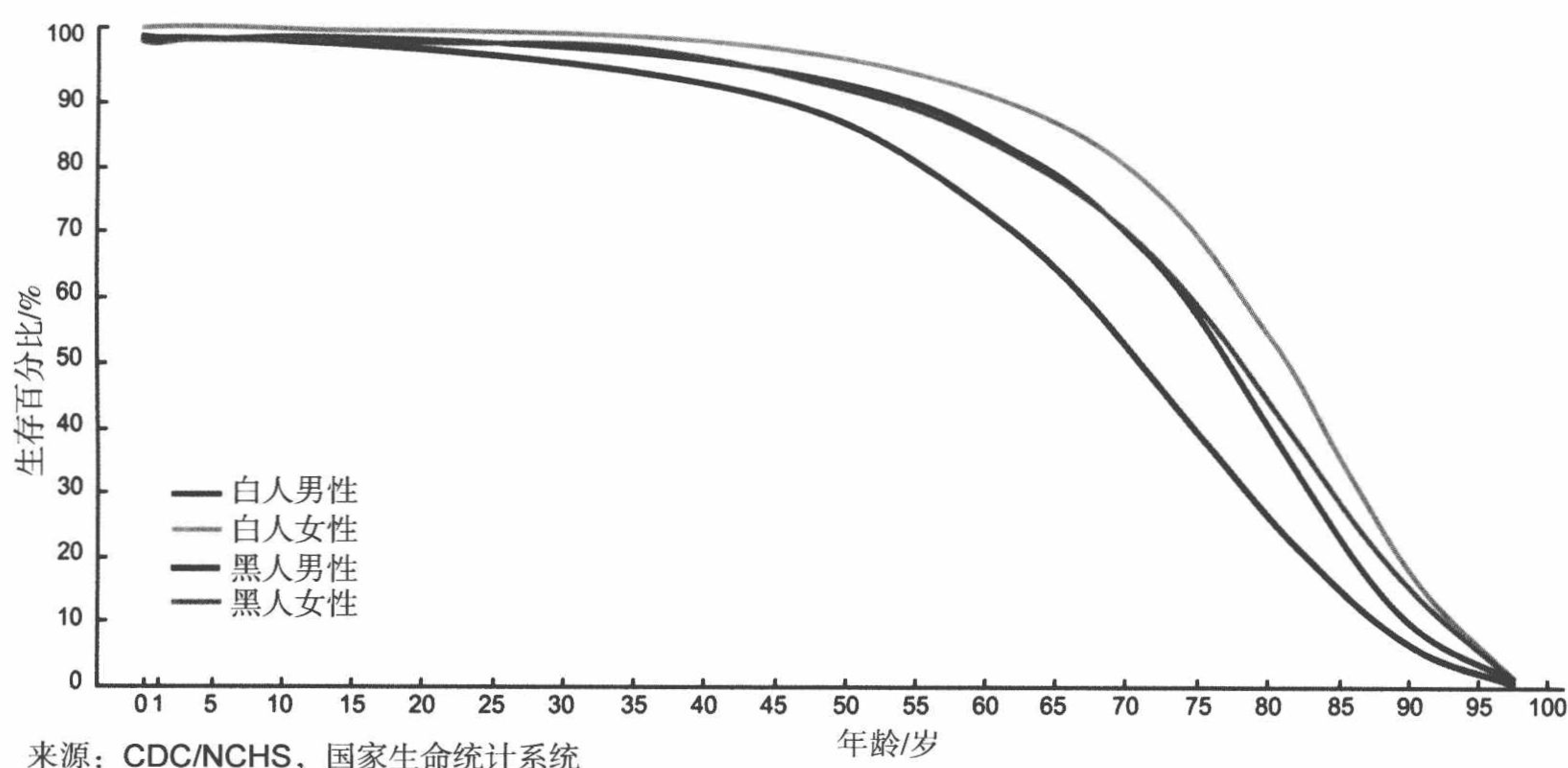


图 2 生存百分比,按照年龄、种族和性别:美国,2006 年。

画出生存率随年龄的变化曲线,1900 ~ 1902 年,1949 ~ 1951 年和 2000 年三个阶段的变化曲线形成了增长的三角形曲线,如图 3 所示。随着致死率的降低,生存率曲线增长变缓,尤其是在年轻的时候,老年则倾向于变化加快,曲线接近垂直。1900 ~

1902 年的生存曲线显示了前几年生存率迅速降低，之后相对平稳。与此相比，2006 年的生存曲线从出生到 50 岁都接近平坦，之后降低的速度开始加快。在 1900 ~ 1902 年和 1949 ~ 1951 年两个阶段，所有年龄的生存率都有所增长，而年轻人群的生存率增长达到峰值。在 1949 ~ 1951 年和 2006 年之间，生存率的增长则首先发现于老年人口。

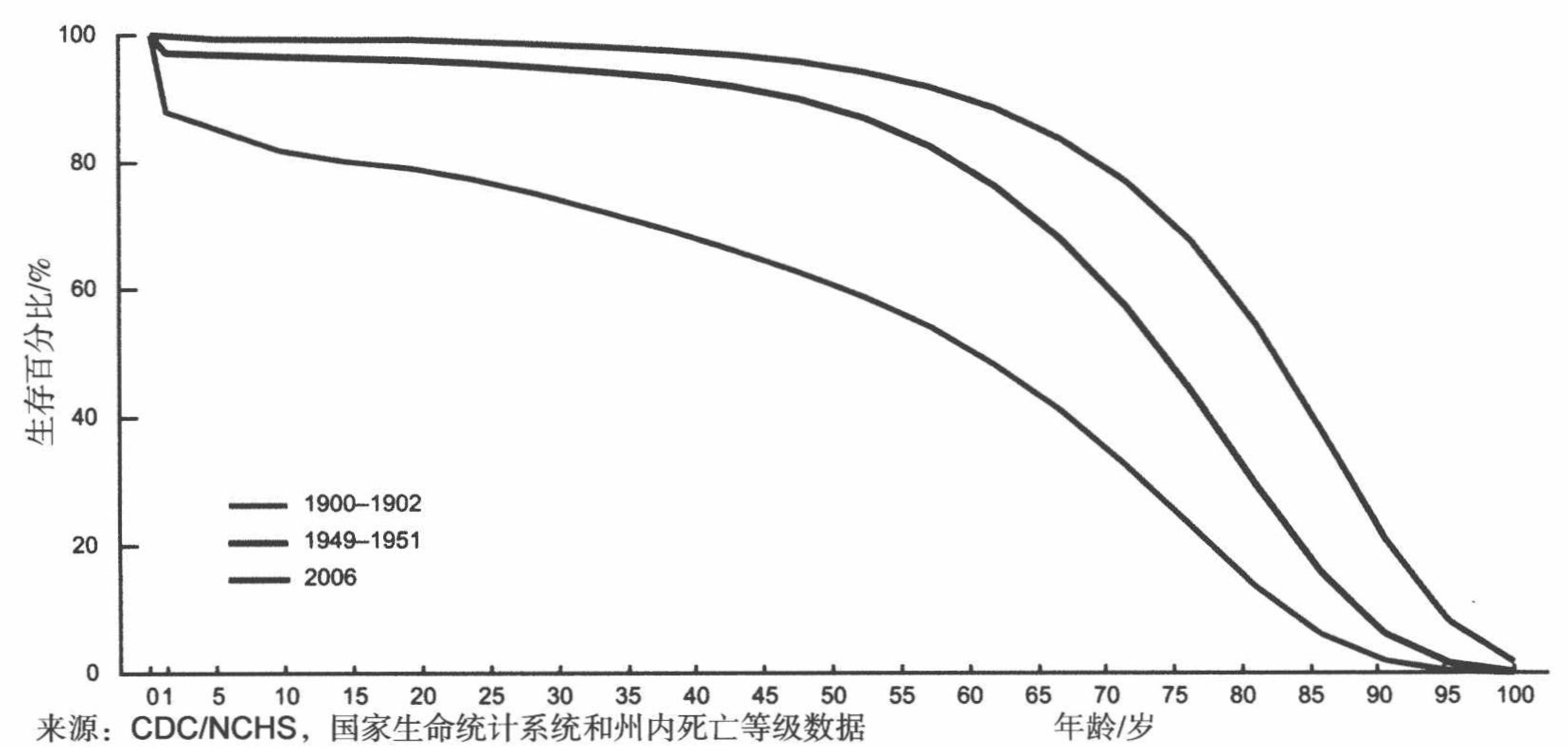


图 3　生存百分比，按照年龄：死亡登记的州，1900 ~ 1902 年，以及美国，1949 ~ 1951 年和 2006 年。

参考文献

1. Arias E, Rostron B, Tejada-Vera B. United States life tables, 2005. National vital statistics reports; vol 58 no 10. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2010.
2. Shryock HS, Siegel JS, et al. The methods and materials of demography, vol 2. U.S. Bureau of the Census. Washington, DC: U.S. Government Printing Office. 1971.
3. Moriyama IM, Gustavus SO. Cohort mortality and survivorship, United States death-registration States, 1900-68. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 3(16). 1972.
4. Preston SM, Heuveline P, Guillot M. Demography, Measuring and Modeling Population Processes. Oxford: Blackwell Publishers. 2001.
5. Office of Management and Budget. Revisions to the standards for classification of federal data on race and ethnicity. Federal Register 62FR58782-58790. 1997. Available from: http://www. whitehouse. gov/omb/fedreg/ombdir15.html.
6. Office of Management and Budget. Race and ethnic standards for federal statistics and administrative reporting. Statistical policy directive 15. 1977.
7. U.S. Census Bureau. Age, sex, race, and Hispanic origin information from the 1990 census: A comparison of census results with results where age and race have been modified, 1990. CPH-L-74. Washington, DC: U.S. Department of Commerce. 1991.

8. Ingram DD, Weed JA, Parker JD, et al. U.S. Census 2000 with bridged race categories. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 2(135). 2003.
9. Sirken MG. Comparison of two methods of constructing abridged life tables by reference to a "standard" table. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 2(4). 1966.
10. Arias E, Curtin LR, Wei R, Anderson RN. U.S. decennial life tables for 1999-2001, United States life tables. National vital statistics reports; vol 57 no 1. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2008.
11. Heron M, Hoyert DL, Murphy SL, et al. Death: Final data for 2006. National vital statistics reports; vol 57 no 4. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2009.
12. National Center for Health Statistics. U.S. decennial life tables for 1989-91, vol 1 no 3, some trends and comparisons of United States life table data: 1900-91. Hyattsville, MD. 1999.
13. Waldron I. Recent trends in sex mortality ratios for adults in developed countries. Soc Sci Med 36(4):451-62. 1993.
14. Kochanek KD, Maurer JD, Rosenberg HM. Causes of death contributing to changes in life expectancy: United States, 1984-89. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 20(23).1994.
15. Anderson RN. A method for constructing complete annual U.S. life tables. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 2(129).1999.
16. Kestenbaum B. A description of the extreme aged population based on improved Medicare enrollment data. Demography 29(4):565-80. 1992.
17. Coale AJ, Kisker EE. Defects in data on old-age mortality in the United States: New procedures for calculating mortality schedules and life tables at the highest ages. Asian and Pacific Population Forum 4:1-31.1990.
18. Anderson RN, Arias E. The effect of revised populations on mortality statistics for the United States, 2000. National vital statistics reports; vol 51 no 9.Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics.2003.
19. Greville TNE, Carlson GA. Estimated average length of life in the death-registration states. National Center for Health Statistics. Vital statistics-special reports; vol 33 no 9. Washington, DC: Public Health Service. 1951.
20. Bell FC, Miller ML. Life tables for the United States Social Security area1900-2100. Baltimore, MD: Social Security Administration, Office of the Chief Actuary. SSA Pub. No. 11-11536.2005.
21. Research Data Assistance Center. Introduction to the use of Medicare data for research. Minneapolis, MN: University of Minnesota School of Public Health. 2004.
22. Heligman P, Pollard JH. The age pattern of mortality. J Inst Actuar 107(1):49-80. 1980
23. Hartman M. Past and recent attempts to model mortality at all ages. Journal Off Stat 3(1):19-36. 1987.

表格的详细清单

表 1　全体人口的生命表：美国，2006

年龄	从 x 岁到 x+1 岁期间的死亡概率	存活到 x 岁的人口数	从 x 岁到 x+1 岁期间死亡的人口数	从 x 岁到 x+1 岁期间个人－年龄存活数	活过 x 岁的总个人－年龄存活数	在 x 岁时的预期寿命
	q_x	l_x	d_x	L_x	T_x	e_x
0-1……	0.006 713	100 000	671	99 409	7 770 850	77.7
1-2……	0.000 444	99 329	44	99 307	7 671 441	77.2
2-3……	0.000 300	99 285	30	99 270	7 572 134	76.3
3-4……	0.000 216	99 255	21	99 244	7 472 864	75.3
4-5……	0.000 179	99 233	18	99 225	7 373 620	74,3
5-6……	0.000 168	99 216	17	99 207	7 274 396	73.3
6-7……	0.000 156	99 199	15	99 191	7 175 188	72.3
7-8……	0.000 143	99 184	14	99 177	7 075 997	71.3
8-9……	0.000 125	99 169	12	99 163	6 976 820	70.4
9-10……	0.000 103	99 157	10	99 152	6 877 657	69.4
10-11……	0.000 086	99 147	9	99 143	6 778 505	68.4
11-12……	0.000 088	99 138	9	99 134	6 679 363	67.4
12-13……	0.000 125	99 130	12	99 123	6 580 229	66.4
13-14……	0.000 206	99 117	20	99 107	6 481 105	65.4
14-15……	0.000 317	99 097	31	99 081	6 381 999	64.4

续表

年龄	从x岁到x+1岁期间的死亡概率	存活到x岁的人口数	从x岁到x+1岁期间死亡的人口数	从x岁到x+1岁期间个人－年龄存活数	活过x岁的总个人－年龄存活数	在x岁时的预期寿命
	q_x	l_x	d_x	L_x	T_x	e_x
15-16……	0.000 438	99 065	43	99 044	6 282 918	63.4
16-17……	0.000 552	99 022	55	98 995	6 183 874	62.4
17-18……	0.000 657	98 967	65	98 935	6 084 879	61.5
18-19……	0.000 747	98 902	74	98 865	5 985 945	60.5
19-20……	0.000 825	98 828	82	98 788	5 887 079	59.6
20-21……	0.000 905	98 747	89	98 702	5 788 291	58.6
21-22……	0.000 983	98 658	97	98 609	5 689 589	57.7
22-23……	0.001 033	98 561	102	98 510	5 590 980	56.7
23-24……	0.001 049	98 459	103	98 407	5 492 471	55.8
24-25……	0.001 038	98 355	102	98 304	5 394 063	54.8
25-26……	0.001 019	98 253	100	98 203	5 295 759	53.9
26-27……	0.001 006	98 153	99	98 104	5 197 556	53.0
27-28……	0.000 998	98 055	98	98 006	5 099 452	52.0
28-29……	0.001 002	97 957	98	97 908	5 001 446	51.1
29-30……	0.001 018	97 859	100	97 809	4 903 539	50.1
30-31……	0.001 042	97 759	102	97 708	4 805 730	49.2
31-32……	0.001 072	97 657	105	97 605	4 708 022	48.2
32-33……	0.001 113	97 552	109	97 498	4 610 417	47.3
33-34……	0.001 156	97 444	113	97 387	4 512 919	46.3
34-35……	0.001 212	97 331	118	97 272	4 415 532	45.4
35-36……	0.001 276	97 213	124	97 151	4 318 260	44.4
36-37……	0.001 355	97 089	132	97 023	4 221 109	43.5
37-38……	0.001 456	96 958	141	96 887	4 124 085	42.5
38-39……	0.001 585	96 816	153	96 740	4 027 198	41.6
39-40……	0.001 739	96 663	168	96 579	3 930 459	40.7
40-41……	0.001 903	96 495	184	96 403	3 833 880	39.7
41-42……	0.002 077	96 311	200	96 211	3 737 477	38.8
42-43……	0.002 268	96 111	218	96 002	3 641 266	37.9
43-44……	0.002 479	95 893	238	95 774	3 545 264	37.0
44-45……	0.002 706	95 655	259	95 526	3 449 490	36.1
45-46……	0.002 943	95 397	281	95 256	3 353 964	35.2
46-47……	0.003 190	95 116	303	94 964	3 258 707	34.3

续表

年龄	从 x 岁到 x+1 岁期间的死亡概率	存活到 x 岁的人口数	从 x 岁到 x+1 岁期间死亡的人口数	从 x 岁到 x+1 岁期间个人－年龄存活数	活过 x 岁的总个人－年龄存活数	在 x 岁时的预期寿命
	q_x	l_x	d_x	L_x	T_x	e_x
47-48……	0.003 453	94 812	327	94 649	3 163 743	33.4
48-49……	0.003 741	94 485	353	94 308	3 069 095	32.5
49-50……	0.004 057	94 132	382	93 941	2 974 786	31.6
50-51……	0.004 405	93 750	413	93 543	2 880 846	30.7
51-52……	0.004 778	93 337	446	93 114	2 787 302	29.9
52-53……	0.005 166	92 891	480	92 651	2 694 189	29.0
53-54……	0.005 554	92 411	513	92 154	2 601 538	28.2
54-55……	0.005 939	91 898	546	91 625	2 509 383	27.3
55-56……	0.006 335	91 352	579	91 063	2 417 759	26.5
56-57……	0.006 760	90 773	614	90 466	2 326 696	25.6
57-58……	0.007 234	90 160	652	89 834	2 236 230	24.8
58-59……	0.007 796	89 507	698	89 158	2 146 396	24.0
59-60……	0.008 470	88 810	752	88 433	2 057 238	23.2
60-61……	0.009 282	88 057	817	87 649	1 968 804	22.4
61-62……	0.010 204	87 240	890	86 795	1 881 155	21.6
62-63……	0.011 178	86 350	965	85 867	1 794 360	20.8
63-64……	0.012 118	85 385	1 035	84 867	1 708 493	20.0
64-65……	0.013 024	84 350	1 099	83 801	1 623 626	19.2
65-66……	0.013 999	83 251	1 165	82 669	1 539 825	18.5
66-67……	0.014 995	82 086	1 231	81 471	1 457 156	17.8
67-68……	0.016 161	80 855	1 307	80 202	1 375 686	17.0
68-69……	0.017 527	79 548	1 394	78 851	1 295 484	16.3
69-70……	0.019 109	78 154	1 493	77 408	1 216 633	15.6
70-71……	0.020 890	76 661	1 601	75 860	1 139 225	14.9
71-72……	0.022 925	75 059	1 721	74 199	1 063 365	14.2
72-73……	0.025 280	73 339	1 854	72 412	989 166	13.5
73-74……	0.027 972	71 485	2 000	70 485	916 755	12.8
74-75……	0.030 997	69 485	2 154	68 408	846 270	12.2
75-76……	0.034 386	67 331	2 315	66 174	777 862	11.6
76-77……	0.038 027	65 016	2 472	63 780	711 688	10.9
77-78……	0.042 036	62 544	2 629	61 229	647 908	10.4
78-79……	0.046 447	59 915	2 783	58 523	586 679	9.8

续表

年龄	从 x 岁到 x+1 岁期间的死亡概率	存活到 x 岁的人口数	从 x 岁到 x+1 岁期间死亡的人口数	从 x 岁到 x+1 岁期间个人－年龄存活数	活过 x 岁的总个人－年龄存活数	在 x 岁时的预期寿命
	q_x	l_x	d_x	L_x	T_x	e_x
79-80……	0.051 297	57 132	2 931	55 666	528 156	9.2
80-81……	0.056 623	54 201	3 069	52 667	472 489	8.7
81-82……	0.062 465	51 132	3 194	49 535	419 823	8.2
82-83……	0.068 867	47 938	3 301	46 287	370 288	7.7
83-84……	0.075 871	44 637	3 387	42 943	324 000	7.3
84-85……	0.083 524	41 250	3 445	39 527	281 057	6.8
85-86……	0.091 872	37 805	3 473	36 068	241 530	6.4
86-87……	0.100 962	34 332	3 466	32 598	205 461	6.0
87-88……	0.110 842	30 865	3 421	29 155	172 863	5.6
88-89……	0.121 558	27 444	3 336	25 776	143 708	5.2
89-90……	0.133 155	24 108	3 210	22 503	117 932	4.9
90-91……	0.145 675	20 898	3 044	19 376	95 429	4.6
91-92……	0.159 156	17 854	2 842	16 433	76 053	4.3
92-93……	0.173 631	15.012	2 607	13 709	59 620	4.0
93-94……	0.189 127	12 406	2 346	11 232	45 911	3.7
94-95……	0.205 661	10 059	2 069	9 025	34 679	3.4
95-96……	0.223 242	7 991	1 784	7 099	25 654	3.2
96-97……	0.241 869	6 207	1 501	5 456	18 555	3.0
97-98……	0.261 527	4 706	1 231	4 090	13 099	2.8
98-99……	0.282 188	3 475	981	2 985	9 009	2.6
99-100……	0.303 810	2 494	758	2 115	6 024	2.4
100 and over……	1.000 00	1 737	1 737	3 909	3 909	2.3

（梁亚茹　逯茂洋　周佳苇　译）

词　汇　表

A β protein A β 蛋白
淀粉样前体蛋白（一种跨膜蛋白）的一个亚基，是形成淀粉样斑块的蛋白。

abiotic 非生物
无生命的；描述环境中的化学和物理因素。

abscisic acid 脱落酸
一种植物激素，能够减缓生长，并通常拮抗生长激素的作用。脱落酸有多种效果，其中之二是促进种子休眠，提高耐寒性。

abscission（植物）脱落
植物的一部分（通常为叶、果实或花）有组织、程序化、自然脱离的过程；是叶片衰老的关键环节。

accommodation (optical) 调节（视觉）
晶状体协助角膜聚焦于物体的程度。

acetylcholine (Ach) 乙酰胆碱
一种周围神经系统（PNS）和中枢神经系统（CNS）的神经递质；在中枢神经系统中导致兴奋性动作，在周围神经系统中激活肌肉。

acetyl-CoA 乙酰辅酶 A
多种途径，包括糖酵解、脂肪酸氧化、一些氨基酸降解等过程中的重要代谢中间体；是细胞呼吸中进入三羧酸循环的化合物。

acquired (adaptive) immunity 获得性（适应性）免疫
暴露于特定抗原或形成抗体后产生的免疫；主要由 B 细胞、T 细胞以及这些细胞分泌的物质构成。

actin 肌动蛋白
一或两种肌肉蛋白质，负责肌肉收缩，形成肌原纤维的细纤丝；也发现于细胞骨架的微管中。参见“肌球蛋白”。

action potential 动作电位
沿细胞膜行进的电波；通常与神经传导和肌肉收缩相关。

activator 激活因子
提高转录速率的 DNA 结合蛋白。

active transport 主动转运
一种跨生物膜的易化扩散，利用膜蛋白运送大分子，过程分为两步：首先，分子与膜上的转运蛋白相结合，并与一种顺浓度梯度移动的离子相关联；然后利用能量，将这个离子逆浓度梯度运出细胞。

adenine 腺嘌呤
DNA 和 RNA 的碱基之一；是一种嘌呤。参见“核苷酸碱基”。

adenosine 5’-diphosphate (ADP) 二磷酸腺苷
腺嘌呤结合两个磷酸基团构成的核苷；ATP 上一个高能磷酸键断裂产生 ADP（ATP → ADP + Pi + 能量）。

adenosine 5’-triphosphatase (ATPase)ATP 酶
一种催化 ATP 水解形成 ADP 和 Pi（无机磷）的酶，为驱动其他反应提供能量。

adenosine 5’-triphosphate (ATP) 三磷酸腺苷
腺嘌呤结合三个磷酸基团构成的核苷；是细胞利用的化学能的主要来源。

adipose tissue 脂肪组织
脂肪贮存的解剖学位置，以甘油三酯的形式储存能量；大多数人类的脂肪组织位于皮肤下（皮下脂肪）。

ad libitum 随意
生物学中描述动物的一种进食方式——动物随时都能获得食物；是“尽情、随意”的拉丁文。

adrenergic neuron 肾上腺素能神经元
释放神经递质去甲肾上腺素和肾上腺素的神经元。

adrenergic receptor 肾上腺素能受体
结合去甲肾上腺素和肾上腺素的神经递质受体。

advanced glycation end product (AGE)
晚期糖基化终产物（AGE）
两个蛋白质通过 Amadori 产物进行非酶连接的产物；AGE 不可溶，且不易降解；AGE 随时间积累在一些细胞中，被认为是导致细胞衰老的化合物之一。

aerobic metabolism 有氧代谢
需要氧气或在氧气存在下发生的代谢。

age-1 geneage-1 基因
在线虫中确认的重要的长寿调控基因；表达高度保守的 PIK-3（磷脂酰肌醇 -3- 激酶）蛋白家族。

age-dependent mortality 年龄相关性死亡
自然原因导致的死亡；是生物学衰老的最终结果。

age-independent mortality 非年龄相关性死亡
不是由生物学衰老所引起的死亡。

age-specific mortality rate 年龄别死亡率
对特定年龄范围内死亡几率的测定。

age-structure analysis 年龄结构分析
用于确定复杂真核生物中等位基因固定的比率的数学分析；通常用来描述生命中特定时间一个种群对后代的繁殖贡献。

alkaline phosphatase 碱性磷酸酶
一种主要存在于肝脏和骨中的酶，在碱性条件下从分子中去除磷酸基团。

allele 等位基因
一条染色体的给定位点上一个基因的两个（或多个）形式之一。

allometric scaling 异速生长比例
一种生物学特性，生长，与一个生物学过程的数学关系，如温血动物体表面积与代谢速率的关系。异速生长是指对生理尺寸、解剖形态，及其对行为的影响之间关系的研究。

α-amylase α-淀粉酶
一种存在于唾液和胰液中，将淀粉和糖原降解为单糖的酶。

α-synuclein α-突触核蛋白
一个功能未知的小分子蛋白质，主要与产生多巴胺的神经元的突触囊泡相关；在 Lewy 小体中以高浓度存在；该基因的突变与早发型帕金森病相关。

alternative RNA splicing 选择性 RNA 剪接
相同基因合成不同的 RNA；在 RNA 剪接过程中，RNA 转录产物的外显子以多种方式连接。

Alzheimer's disease 阿尔茨海默病
一种衰老相关痴呆，导致记忆、思考和行为问题；以 Alois Alzheimer 命名；有三种主要类型：早发型、晚发型和家族型。

Amadori productAmadori 产物
美拉德反应的第二步中形成的产物；一个 Schiff 碱通过非酶重排形成 Amadori 产物，比 Schiff 碱更为稳定，且能够在细胞中积累。

aminoacyl-tRNA synthetase 氨酰 tRNA 合成酶
催化特定 tRNA 附着于其相应的氨基酸上的酶。

amplitude 振幅
摆动量（如声压）的幅度；压缩和稀疏之间的距离。

amyloid plaque 淀粉样斑块
Aß 蛋白的高度不可溶聚集；是阿尔茨海默病的一个病理标志。

amyloid precursor protein (APP) 淀粉样前体蛋白（APP）
一个大分子跨膜蛋白，支持树突生长、突触发生，抑制血小板活化；Aß 蛋白是这个蛋白的亚基之一。

anaerobic metablism 无氧代谢
在没有氧分子存在下发生的代谢。

anaphase（分裂）后期
有丝分裂中，复制的染色体发生分离的阶段。

anaphase-promoting complex (APC) 后期促进复合物
一个泛素连接酶家族成员；标记 M- 和 S- 细胞周期蛋白供降解，从而在有丝分裂中启动姐妹染色单体的分离。

andropause 男性更年期
男性在中年后经历的生物学变化，以睾酮水平的逐渐下降为特征。

angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE) 血管紧张素转换酶抑制剂
一类用于治疗高血压的药物；阻断血管紧张素 I 向血管紧张素 II（一种血管收缩剂）的转化。

anorexia of aging 老年性厌食
老年人的一种临床症状，食欲的丧失导致体重过度下降；是老年人无法健康生活的四种症状之一；由多种因素导致，如疾病、抑郁、社会性孤独等。

antagonistic pleiotropy 拮抗性多效
最初由 G.C.Williams 提出的理论，认为衰老是由于在生命早期提供有益作用的基因在生命后期中产生有害作用而发生的。

antidiuretic hormone (vasopressin) 抗利尿激素（血管加压素）
一种由垂体分泌的激素，增加肾脏集合管对水的通透性，导致动脉血压升高。

antigen 抗原
一个外来的微粒、分子或生物体。

aortic valve 主动脉瓣
调控血液从左心室流出的单向瓣膜；位于左心室和主动脉之间。

apolipoprotein E (ApoE) 载脂蛋白 E
一种脂质结合蛋白。

apoplast 质外体
植物细胞中细胞壁和细胞膜之间的空间，水和可溶性营养物质透过其在组织或器官中转运。

apoplastic uploading 质外体卸出
植物中，蔗糖在质外体中降解为葡萄糖和果糖并被运送进入细胞的过程。

apoptosis 凋亡
遗传上决定的源自内部的细胞破坏；由刺激因素的激活（或抑制剂的去除）引起，假定能够解释多余细胞的有序清除；也称为程序性细胞死亡。

arterial plaque 动脉斑块
动脉内壁的脂肪沉积，由免疫细胞（巨噬细胞）、脂肪酸、钙和胆固醇组成；是动脉粥样硬化的特征。

artery 动脉
从心脏离开的血管；通常输送含氧血（肺动脉是例外）。

artificial selection 人工选择
实验室中自然选择的模型方法，从短寿、快速繁殖物种的卵（或后代）中收集具有特定性状的个体，持续几代直至该性状在种群中占优势。

ascospore 子囊孢子
真菌，如酵母，在有性阶段由囊状细胞产生的孢子。

atherosclerosis 动脉粥样硬化
大动脉和中型动脉中的病理过程，脂类物质、胆固醇、钙、血纤维蛋白等沉积并在血管内壁形成斑块。

atria (heart) (single, atrium) 心房
从左右心室上方发出的两个小袋状凸起，作为心室的入口，使得血流平稳、不间断。

atrioventricular node (AV node) 房室结（AV 结）
一群专门化的心肌纤维，从窦房结获得信号，导致心室收缩，将血液泵出心脏。

atrophic gastritis 萎缩性胃炎
胃粘膜的炎症，导致主细胞和壁细胞的损失，减少 HCl 和各种酶的分泌；细胞被纤维组织所取代。

autotrophy (autophagic system) 自养（自噬系统）
细胞自身成分的降解；有溶酶体机制参与调控的过程，有助于维持细胞正常生长、发育、和稳态；在植物中是支持衰老的重要过程。

autosome 常染色体
与个体性别无关的染色体。

autotrophy 自养
用无机化合物生产食物的自给自足的能力；植物和一些藻类能够自养。

auxin 植物生长激素
一类刺激细胞分裂、细胞增大、顶端优势、生根和开花的植物激素。

axon 轴突
神经元的长管状延伸，将信号从细胞体传到轴突末端。

B cell B 细胞
负责抗体介导免疫的淋巴细胞（白细胞）；在骨髓中成熟之后，细胞在循环系统和淋巴系统中流动，遇到抗原时分化成产生抗体的浆细胞。

beta-blockerbeta- 阻断剂
一类高血压药物；阻止心脏中儿茶酚胺与肾上腺素能受体的结合。

β-sheet β-片层
蛋白质二级结构的一种，一个 β-折叠包含 5 ~ 10 个氨基酸残基序列，由三个或更多氢键横向连接；通常是构成蛋白聚集物的基本成分，如阿尔茨海默病脑中的淀粉样斑块。

bile salt 胆盐
胆汁中的碱性盐，是脂肪的乳化和消化所必需的；胆汁在肝脏中产生，储存于胆囊中。

biodemography 生物人口学
整合生物学和人口统计学的科学。

biogerontology 生物老年学
老年学的分支，研究衰老的生物学基础。

biomarker 生物标志物
能够用来反映生物学状态的观察、物质或分子指标；能够客观测量，并用来预测未来结果。

biotic 生物
有生命的，与地球上所有生物物种相关的。

bladder (urinary) 膀胱（泌尿系统）
由平滑肌构成的囊，在排尿之前储存尿液。

body mass index (BMI) 体重指数
体重和身高相关的体成分指标，计算公式为体重（kg）除以身高的平方（m^2）；经常作为肥胖的标志。

bone mineral density (BMD) 骨矿物质密度
每平方厘米的骨质量。

bone remodeling 骨重建
骨组织的持续周转，包括吸收（破骨细胞活性）和沉积（成骨细胞活性）。

Bowman's capsule 肾小囊
肾脏中，一个肾单位的管状部件开端的结构，进行血液向尿液过滤的第一步，这一过程称为肾小球滤过；也称为肾小球囊。

bradykinesia 运动迟缓
基底节功能障碍导致的运动缓慢；常见于帕金森病或“帕金森”综合征。

breeding season-specific reproduction rate 繁殖季节特定繁殖率
繁殖季节动物的净繁殖率；表明对生长和适应影响最大的组别。

brush border 刷状缘
小肠上皮细胞微绒毛在肠道一侧形成的边缘。

bud scar 芽痕
芽殖酵母的子细胞分离后，母细胞上留下的环状甲壳素残余。

calcitonin 降钙素
甲状腺响应高血钙而合成分泌的激素；增加骨钙沉积和尿钙浓度。

calorie (cal) 卡路里（卡）
热能的单位：将 1 g 水加热 1℃所需的能量。

calorie restriction (dietary restriction) 热量限制（饮食限制）
生物老年学中使用的实验范式，延长实验室条件下饲养物种的寿命；在不改变微量元素组成的条件下对热量进行限制。

Calvin cycle (dark phase of photosynthesis) 卡尔文循环（光合作用暗反应）
叶绿体中发生的化学反应，使用光反应产生的能量从 CO_2 合成糖类。

carbidopa 卡比多巴
一种多巴脱羧酶抑制剂，在周围神经中阻断 L-dopa（左旋多巴）向多巴胺转变；药理学上与左旋多巴结合使用。

carbohydrate 糖类
包含碳、氢、氧的化合物，一般组成为 $(CH_2O)_n$；食物中的糖类包括单糖（复合糖）、二糖和多糖（淀粉）。

carboxylation 羧化作用
羧基（—COOH）被引入底物分子上的化学反应。

cardiac output 心输出量
给定时间段内泵出心脏的血液总量，以每分钟体积计；等于每搏输出量（ml）× 心率（次 / 分）。

cardiovascular system 心血管系统
心脏和血管；一个输送液体的封闭系统，包含一个中心泵（心脏）和管道（动脉和静脉），将液体输送至靶结构（细胞）并运送回泵。

carotenoid 类胡萝卜素
植物质体中发现的有机色素，存在于果实或花瓣中；吸收蓝光，反射绿光和红光，因此显现出橙黄色；已经确认超过 600 种类胡萝卜素。

carrying capacity of a population, *K* 种群的承载能力（*K*）
平衡状态下的理论种群大小；当资源供应维持恒定时，特定种群在特定环境下能够保持稳定的种群大小；是最大可持续种群规模，是在不破坏后代环境下，种群能够无限持续的最大规模。

catabolism 分解代谢
破坏性的代谢，将复杂物质分解成简单化合物，并释放能量（例如将淀粉消化为葡萄糖）。

catabolite 分解代谢产物
分解代谢的产物。

catalase 过氧化氢酶
将过氧化氢还原成水和氧气的酶；通常与细胞呼吸中催化超氧化物离子转变为水的超氧化物歧化酶相关；是潜在的抗氧化剂。

cataract 白内障
由变性蛋白的形成导致的眼睛晶状体不透明（混浊）；干扰通向视网膜的光路，造成视力模糊。

catecholamine 儿茶酚胺
一类含有芳香胺的神经递质，包括肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺。

cell body 细胞体
神经元（神经细胞）包含细胞核和其他细胞器的一部分，执行正常的细胞功能。

cell cycle 细胞周期
单个细胞复制其内容物并分裂为两个子细胞过程中的一系列有序、受调控的事件；细胞周期分为 4 个阶段：G_1（gap 1，第一间期）期：细胞体积增大，复制细胞器；S（synthesis，合成）期：复制 DNA；G_2（gap 2，第二间期）期：一个检查点或控制机制；以及 M（mitosis，分裂）期：细胞分裂成两个子细胞；G_0 期中，细胞退出周期。G_1、S、G_2 期统称为间期。

cell line 细胞系
没有有限寿命的培养细胞；第一个建立的细胞系于 1956 年取自卵巢癌患者 Henrietta Lacks，这些细胞被称为 HeLa 细胞，如今依然可以从生物技术公司获得。

cellulose 纤维素
植物细胞壁中的纤维性糖类，包含几百个到超过 10 000 个 D- 葡萄糖通过 β(1 → 4) 键连接而成的线性长链；对于人类而言是无法消化的糖类。

cell wall 细胞壁
包围植物细胞质膜的一层多糖。有两种一般类型：初生壁和次生壁（初生壁停止生长后的沉积）。参见“初生细胞壁”和“次生细胞壁”。

centenarian 百岁老人
100 岁或 100 岁以上的人。

central nervous system (CNS) 中枢神经系统
脑和脊髓。

central vacuole 中央液泡
植物细胞中膜封闭的细胞器，含有液体和多种分子，能够占据多达 95% 的细胞体积。

centromere 着丝粒
两条姐妹染色单体的结合区域，其中的蛋白在有丝分裂时变成着丝点。

centrosome 中心体
在动物细胞分裂前分离的微管组织中心；分裂前期从着丝粒发出，成为每套姐妹染色单体的有丝分裂纺锤体的两极。

cerebrovascular incident (stroke) 脑血管事故（中风）
脑供血障碍导致的脑功能损伤。

chaperone protein 分子伴侣蛋白
帮助其他蛋白达到或维持正确折叠的蛋白。

charged tRNA 负载 tRNA
与相应的氨基酸偶联的 tRNA。也称为氨基酰 -tRNA。

chemokine 趋化因子
身体受伤初期多种细胞产生并释放的蛋白质，诱发趋化作用，并将白细胞吸引至受伤或感染处。

chemoreceptor 化学感受器
对化学刺激敏感的感觉受体。

cheotaxis 趋化作用
细菌、单个体细胞或多细胞生物响应环境中某些化学物质而做出的运动。

chitin 甲壳素
含氮多糖聚合物，是酵母芽痕的主要成分，也是昆虫外骨骼中的有机成分。

chloroplast 叶绿体
质体的一种，植物细胞中膜包被的细胞器；是光合作用位点，储存绿色色素叶绿素。

chromatin 染色质
构成真核细胞染色体的物质，包含蛋白质、DNA 和 RNA。

chromoplast 有色体
植物细胞有色体的一种，储存除叶绿素之外的色素。

chromosome 染色体
核酸和蛋白构成的线状结构，存在于大多数活细胞的细胞核中，以基因的形式携带遗传信息。

chyme 食糜
从胃进入小肠的包含部分消化的食物、水和胃液的半固体物质。

ciliary body 睫状体
通过悬韧带纤维连接在晶状体上的眼部环形肌；睫状体的收缩或舒张改变晶状体的形状。

circadian rhythm 昼夜节律
约 24 小时间隔重复的生理变化，通常与外部环境的变化（如昼夜周期）同步。

***clk-1*, *clk-2*, *clk-3* genes-clock genes *clk-1*, *clk-2*, *clk-3* 基因——clock（生物钟）基因**
一群长寿相关基因；似乎表达对线粒体功能很重要的蛋白。

cloning (genetic) 克隆（遗传学）
创造一个基因的多个相同拷贝。

cochlea 耳蜗
形成内耳一部分的螺旋管，包含将声波振动转化为神经冲动的结构。

codon 密码子
RNA 中 3 个核苷酸（或碱基）序列，编码特定氨基酸。

cohesin 黏连蛋白
将姐妹染色单体结合在一起的蛋白质。

cohort 同龄组
具有相似生活经历的一组个体，通常个体之间生日的差别在 5 ~ 10 年之内。

cohort effect 组群效应
比较不同的同龄组时，给数据带来的混杂效应。

cohort life table 同龄群生命表
两种生命表的一种；跟踪单一出生队列人群整个一生中的死亡特征；参见"现时生命表"。

collagen 胶原蛋白
动物结缔组织和骨中的结构蛋白；存在于皮肤的真皮层。

comparative biogerontology 比较生物老年学
在长寿野生动物中对寿命的观察研究。确认抵抗衰老，并在利于短寿的环境下拥有长寿的野生物种。

complete life table 完全生命表
年龄间隔为一年的生命表。

compliance (physiological) 顺应性（生理学）
对中空结构（如心室、肺）在压力下扩张能力的测量。

compression (acoustic) 压缩（声学）
声波的一部分，分子被压缩在一起，形成一个高于正常大气压的区域。参见"稀疏"。

compression of morbidity 疾病压缩
缩短患衰老相关疾病的时期占寿命的比例。

condensin 凝聚蛋白
在细胞周期的 G_2 期合成的蛋白，将姐妹染色单体凝聚在一起，使得有丝分裂更有效率。

confluence (in cell culture) 汇合（细胞培养）
在复制细胞培养中，培养皿的限制下对细胞的最大容纳。

congestive heart failure 充血性心脏衰竭
心脏不能够为组织输送足够血液供充分氧合；以液体在四肢和肺中积聚为特征。

consensus sequence 共有序列
DNA、RNA 或蛋白质中最常出现的序列。

contractility 收缩力
肌肉纤维应对阻力时收缩并产生张力的能力。

control element 控制元件
一个非编码 DNA 区域，通过与转录因子相结合帮助调控基因的转录。

cornea 角膜
眼睛前方的透明部分，负责约 66% 的总视力。

corpus luteum 黄体
破裂卵泡的内分泌组织，产生孕激素。

cross-sectional study 横向研究
在单一时间点比较两个或多个独立个体组群的研究。

crude mortality 粗死亡率
不考虑年龄的总人群死亡率。

crystallin 晶状体球蛋白
晶状体和角膜中的水溶性结构蛋白，使得这些结构有透明度。

current life table 现时生命表
两种生命表的一种；以当前群体的年龄别死亡率描述假定群体的死亡率；假定此时特定年龄的死亡代表了整个一代的死亡率。在同龄群生命表无法得到时，如在人类群体中，使用现时生命表。也叫做周期、横向或时间别生命表。参见"同龄群生命表"。

cyclin-dependent kinase (Cdk) 细胞周期蛋白依赖性激酶
参与调控细胞周期的蛋白激酶。

cyclin 细胞周期蛋白
与细胞周期蛋白依赖性激酶形成复合物的核蛋白，调控细胞周期中的多个步骤。

cytogerontology 细胞老年学
对衰老细胞及其机制的研究。

cytokine 细胞因子
由多种细胞分泌的蛋白家族，通过结合细胞表面的受体调控细胞行为。细胞因子与受体的结合引发一系列响应（自分泌和旁分泌），视细胞因子和靶细胞的性质而定。

cytokinesis 胞质分裂
单个真核细胞的细胞质分裂形成两个子细胞的过程。

cytokinin 细胞分裂素
一类植物激素，促进和调控生长应答，似乎可以延缓衰老。

cytosine 胞嘧啶
DNA 和 RNA 的核苷酸碱基之一；一种嘧啶；参见“核苷酸碱基”。

cytoskeleton 细胞骨架
微管和其他结构构件（如肌动蛋白）构成的网络，形成细胞的分子骨架。保持所有细胞器在原位，缓和损伤对细胞的冲击，保持基本的细胞形状。

cytotoxic T cell 细胞毒性 T 细胞
T 细胞（T 淋巴细胞）的一类，杀死受损的细胞（如病毒感染的细胞）。

***daf-2* gene *daf-2* 基因**
参见“dauer 形成基因”。

dauer dauer 幼虫
未达到性成熟的线虫 3 期幼虫，响应环境条件，不能繁殖后代；代谢活跃，但生殖沉默，能够在没有食物的条件下存活数月。

dauer formation gene (*daf-2*) dauer 形成基因
编码跨膜受体蛋白的基因，与胰岛素/胰岛素样生长因子受体高度同源；与正常生长、繁殖和长寿相关的高度保守的基因。

decibel 分贝
声音响度的测量；1 分贝（dB）是音量相对于一个人耳几乎听不到的声音的对数增量。

demography 人口学
对人口的统计研究，特别是关于人口规模、密度、分布和生命统计。

denaturation 变性
蛋白质二级、三级和四级结构的破坏，导致蛋白质去折叠和功能丧失；类似的 DNA 结构破坏。

dendrite 树突
从神经元细胞体延伸出的枝状结构，增加细胞的表面积。

dendritic cell 树突状细胞
主要功能为向 T 细胞呈递抗原的白细胞（抗原呈递细胞）；通常被认为是先天性免疫系统的一部分，作为适应性免疫系统的信使。

deoxyribonucleic acid (DNA) 脱氧核糖核酸
由两条多核苷酸链缠绕一个中轴形成的双螺旋核酸；是遗传信息的储存库。

depolarization (neural) 去极化（神经）
生物膜上电荷的变化，导致膜的极化程度降低。

dermis 真皮
表皮层下方的皮肤组织，包含毛细血管、神经末梢、汗腺、毛囊和其他结构。

development (biological) 发育（生物学）
生命中发生生长的阶段，通常是有生殖能力之前的生命阶段。

diabetes mellitus 糖尿病
细胞无法摄取葡萄糖而引发的疾病，导致高血糖水平。参见“I 型糖尿病”；“II 型糖尿病”。

diapause 滞育
昆虫、其他无脊椎动物、哺乳动物胚胎暂停发育的阶段，特别是在不利的环境条件下。

diastole 舒张期
心肌休息并充满血液的时间段；血压最低的时期。

diastolic pressure 舒张压
心脏休息时动脉的压力（mmHg）；测量血压时较低的数值（如 120/60 中的 60）。

dietary restriction 饮食限制
参见“热量限制”。

diet-induced thermogenesis (DIT) 饮食诱导的产热（DIT）
消化、吸收和储存营养所需的能量；占总能量消耗（TEE）的 10% ～ 20%。

differentiated cell 已分化细胞
多细胞生物中有专门功能的细胞。

diploid 二倍体
每条染色体有两个相同（同源）拷贝，因此每个基因有两个拷贝（等位基因）。

disaccharide 二糖
两个单糖键合而成的糖类。常见的二糖有蔗糖（葡萄糖 + 果糖）、麦芽糖（葡萄糖 + 葡萄糖）和乳糖（半乳糖 + 葡萄糖）。

disposable soma theory 一次性体细胞理论
T. B. Kirkwood 衰老的进化理论，预言体细胞的死亡是资源优先分配到维护和修补无差错的永生化生殖细胞系的“代价”。

diuretic 利尿剂
一类高血压药物；增加尿量，减少水潴留。

DNA ligase DNA 连接酶
连接两条 DNA 链末端的酶。

DNA microarray DNA 微阵列
分析细胞中大量基因同步表达的技术；分离细胞 RNA，与固定在盖玻片上大量短 DNA 探针杂交。

DNA polymerase DNA 聚合酶
催化双链 DNA 合成的酶，利用单链 DNA 为模板。

dopamine 多巴胺
大脑区域的神经递质，调控运动和情绪。脑黑质中多巴胺能神经元的减少产生帕金森病的最初症状。

eclosion 羽化
从蛹壳中出现。

edema 水肿
组织中的液体积聚。

effector cell 效应细胞
一类神经元，接受中枢神经系统的运动输出；肌细胞或腺细胞。

effector 效应器
产生一定效果（例如，在另一个蛋白上产生作用）的作用剂（如蛋白质）。

electrolyte 电解质
在水溶液中解离成离子的物质；体内传导电流的离子——如钙、钠、钾、镁离子等。

electron transfer system (ETS) 电子传递系统
细胞呼吸的最后阶段，三羧酸循环产生的电子在中间体之间传递，氧化还原电位差产生的能量驱动 ATP 的合成。

embolus 栓子
血液中循环的一种异常粒子。

end diastolic volume 舒张末期容积
舒张期末期每个心室中的血量。

endocrine system 内分泌系统
直接向血液中分泌激素的腺体系统。

energy balance 能量平衡
能量摄入与消耗之间的差异。

enhancer 增强子
DNA 蛋白编码区域上的位点，与启动子蛋白结合，“增强”特定基因的转录速率；可能与该基因的编码区域相隔几千个核苷酸的距离。

enthalph, H 焓（H）
一个系统中热能的测量。

entropy, S 熵（S）
宇宙中物质和能量向一个终极的惰性均一状态的降解；一个降解过程，或下行，或是向无秩序的趋势。

epidermis 表皮
皮肤细胞的外层，覆盖在真皮上。

epigenetic trait 表观遗传性状
染色体变化（DNA 序列不变）导致的表型。

epigenome 表观基因组
由 DNA 和组蛋白的化学变化导致的二级性状。这些性状能够传给后代。

epinephrine 肾上腺素
肾上腺分泌的激素，提高心率、收缩血管并打开呼吸道；通常与战斗 - 逃跑反应相关。

erectile dysfunction 勃起功能障碍
参见“性无能”。

esophagus 食道
消化系统的一部分，连接咽部（喉咙）和胃。

estrogen 雌激素
卵巢分泌的激素，促进女性特征的发育，并维持女性特征。

ethylene 乙烯
一种植物激素，刺激果实成熟和叶片脱落。

eukaryotic 真核
描述遗传物质位于膜封闭的细胞核内的生物和细胞。

Euler-Lotka equation of population growthEuler-Lotka 人口增长方程
在连续繁殖种群中描述人口增长的方程，由统计学家 Alfred Lotka 在 18 世纪瑞士数学家 Leonhard Euler 工作的基础上提出。这个方程是净繁殖率的积分。

eusociality 完全社会性
以任务分工和合作照顾幼体为特征的社会结构；通常发现于社会性昆虫，如蚂蚁、黄蜂、白蚁和蜜蜂中。

eustachian tube 咽鼓管
连接中耳和鼻咽腔的狭窄管道；平衡外耳和内耳之间的压强。

eutelic 细胞数量恒定
描述成熟之后具有固定的细胞数目的动物。

eutherian 真哺乳亚纲
有胎盘的哺乳动物。

exocrine hormone 外分泌激素
由外分泌腺或细胞合成的激素，通过导管直接分泌至靶组织中（与内分泌腺将激素直接分泌到血液中相对）；通常只影响一个器官或一种细胞。

exon 外显子
基因的蛋白编码区域；mRNA 只含外显子。参见“内含子”。

extracapsular cataract surgery 囊外白内障手术
将晶状体前方去除的白内障手术。

extrachromosomal rDNA circles (ERC) 染色体外 rDNA 环
酿酒酵母中的非染色体 DNA 分子，通过 rDNA 的同源重组产生。酿酒酵母中 ERC 的积累与复制衰老相关。

extrinsic rate of aging 衰老的外在速率
环境危害导致的种群的衰老速率；通常与表型相关。

facilitated diffusion 易化扩散
分子由高浓度区域向低浓度区域的跨生物膜运输。分子与细胞膜上特定的协助将其运送至细胞内的转运蛋白相结合。

facultative 兼性
在多种环境条件下起作用；能够通过多种途径或条件发生；在生物人口学中，受导致死亡率或死亡率轨迹有显著可塑性的环境因素的影响。

fatty acid 脂肪酸
由烃链和末端羧基构成的羧酸；是脂肪（用于给身体提供能量和组织发育）的主要成分。

fecundity 繁殖力
产生后代的能力；引起生长的能力；后代的数目或产生后代的速率或能力；雌性生产幼崽的速率。

Fenton reactionFenton 反应
过氧化氢与铁催化剂产生活性氧的反应。

fibrillation 颤动
肌纤维不受控制的收缩；当在心肌中发生时，显著降低血液的泵送效率。

fibrointimal hyperplasia 血管内膜纤维增生
动脉壁内膜层的异常生长。

first law of thermodynamics 热力学第一定律
控制功、能、热之间关系的原则之一；声称“能量既不会消失，也不会创生，只会从一种形式转化为另一种形式”。

fitness 适应性
生物体与竞争物种相比，存活并向后代传递基因型的能力；特定环境中个体或种群存活、繁殖、传播基因的相对能力。

follicle-stimulating hormone (FSH) 促卵泡激素
与促黄体激素共同作用，增大卵泡体积的垂体激素，导致雌激素生成，促进排卵；有助于调控精子生成和睾酮合成。

forkhead box transcription factor family (FOXO) 叉头框转录因子家族
高度保守的转录因子家族，调控参与细胞生长、增殖、分化和寿命的基因的表达。这些转录因子含有结合 DNA 的叉状或翼状螺旋结构，其名称由此而来。

fovea centralis 中央凹
视网膜上负责锐利中心视力的结构；进行视觉细节十分重要的活动时所必需。

free energy, G 自由能（G）
热力学中，能够从一个系统中提取的做功的量；将熵（S）和系统的总能量（H）联系起来的能量的量度。系统自由能变化的计算等式为$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$，其中 T 为绝对温度。

free radical 自由基
参见“氧自由基”。

frequency (acoustic) 频率（声学）
对周期性信号变化速度的测量，以每秒周期数或赫兹（Hz）为单位；是压缩或稀疏的波峰之间的距离。

gamete 配子
成熟的雄性或雌性单倍体生殖细胞，有性生殖中与异性配子结合，形成受精卵。

gastric pit 胃小凹
胃壁的结构，由胃黏膜的褶皱和沟槽形成。

gel electrophoresis 凝胶电泳
基于分子在带有电场的凝胶上的运动对其进行分离和确认的方法。

gene homolog 基因同源物
有相同序列的基因。

gene homology 基因同源性
一个基因的序列与另一个基因序列的匹配程度；适用于同物种或不同物种的基因。

gene knockout 基因敲除
一个或多个基因通过基因工程去除的突变型生物体；用于消除某个蛋白的表达。

gene ortholog 基因直系同源物
在进化过程中，保持相同功能的不同物种的基因。

general recombination 一般重组
参见“同源重组”。

general transcription factor 通用转录因子
参见“转录因子”。

gene silencing 基因沉默
抑制基因的转录。

genetic code 遗传密码
一套 64 个三联密码子，决定构成蛋白质的 20 个氨基酸，并编码翻译的起始和终止。

genetic determinism 基因决定论
认为所有基因为了特定的目的且只为了该目的而被选择出来。

genetic drift 遗传漂变
减数分裂中等位基因的随机分选导致基因固定在小群体中的过程。

genetic engeneering 基因工程
参见“重组 DNA 技术”。

genetic screening 基因筛查
在种群中对有特定基因型个体的系统搜寻。

genome 基因组
生物体的全部遗传信息，通常以 DNA 的形式。

genotype 基因型
个体或群体全部或部分的基因构成。

geriatric failure to thrive 老年人无法健康生活
老年人中多因素造成的衰退状态，可能由慢性并发疾病和功能障碍引起。这个名词来源于对老年个体无法响应治疗的观察。

geriatrics 老年医学
医学的分支，处理老年和老年人的问题和疾病。

germ cell (germ plasm) 生殖细胞（种质）
多细胞生物生殖器官或组织产生的细胞，向后代中传递遗传信息。以无性或有性（通过配子）的方式传播。参见“体细胞”。

gerontological biodemography 老年生物人口学
整合生物学知识和人口学研究对人类寿命和生存的研究。

gerontology 老年学
对衰老和老年人问题的全面研究。

gibberellin 赤霉素
一类植物激素，刺激茎叶生长，将芽带出休眠期，使种子发芽。

glial cell (glia) 神经胶质细胞
脑中支持神经元的非神经细胞；分为神经胶质细胞和小胶质细胞。数量是神经元的 10 倍。

glomerular filtrate 肾小球滤液
肾脏中由肾小球向肾小囊滤过的液体。

glomerular filtration 肾小球滤过
血液中液体和低分子量分子滤过肾小球的毛细管并进入肾小囊的过程。

glomerular filtration rate (GFR) 肾小球滤过率
肾小球滤过的速率，以单位时间的体积计。

glomerulosclerosis 肾小球硬化
一种肾脏疾病，纤维瘢痕组织取代肾小球，使得肾小球功能（血液滤过）丧失；与高血压、感染或动脉粥样硬化相关。

glomerulus 肾小球
肾脏中肾单元开端的毛细管，是血液过滤过程的开始。

glucagon 胰高血糖素
胰腺中胰岛 alpha 细胞分泌的内分泌激素；引起血糖上升。

gluconeogenesis 糖异生
从非糖类底物，如丙酮酸、乳酸、氨基酸（主要为丙氨酸和谷氨酰胺）和脂肪酸，合成葡萄糖。

glucose intolerance 葡萄糖不耐受
参见"胰岛素抵抗"。

glutathione peroxidase 谷胱甘肽过氧化物酶
胞质中强力清除氧自由基的酶；一种细胞抗氧化剂。

glycogen 糖原
动物和一些真菌（未见于植物）中糖类的储存形式；储存于肌肉和肝脏中。糖原分子是包含多达 3000 个葡萄糖单元的高度分支结构。'

glycogenesis 糖原生成
糖原的合成，葡萄糖分子加到糖原链上。

glycolysis 糖酵解
六碳糖分解成两分子丙酮酸（含三个碳原子）的代谢途径；葡萄糖的无氧分解途径；发生在细胞质中。

glycosylation 糖基化
向分子加入糖类单元。酶促糖基化是细胞信号中受调控的过程。非酶促糖基化是不受控制的过程，增加胞内和胞外损伤；往往随年龄增加。

Gompertz mortality function Gompertz 死亡率函数
描述人群中死亡率的函数。

G_0 phase (gap) G_0 期（间期）
参见"细胞周期"。

G_1 phase (gap 1) G_1 期（第一间期）
参见"细胞周期"。

G_2 phase (gap 2) G_2 期（第二间期）
参见"细胞周期"。

G-protein-coupled receptor G 蛋白偶联受体
一个跨膜受体蛋白家族，将胞外信号传入胞内。这些受体跨膜七次，通常与通过环磷酸腺苷（cAMP）的信号传导相关。

grandmother hypothesis 祖母假说
老年女性通过投资其孙代获得包括适应度优势的假说。在实际中，祖母帮助抚养儿童，使母亲有更多的孩子，从而增加适应性。

group selection 群体选择
群体或种群之间的竞争（与个体之间的竞争相对）引发的选择。这一概念通常与 V. C. Wynne-Edwards 的书"*Animal Dispersion in Relation to Social Behaviour*"相关。

guanine 鸟嘌呤
DNA 和 RNA 的核苷酸碱基之一；一种嘌呤。参见"核苷酸碱基"。

Haber-Weiss reactionHaber-Weiss 反应
由过氧化氢（H_2O_2）和超氧自由基（$^{\cdot}O_2^-$）产生羟基自由基（$^{\cdot}OH$）；利用铁或铜作为催化剂。

haploid 单倍体
只含有一套染色体，因此每个基因只有一个拷贝（等位基因）。

Hayflick limitHayflick 极限
细胞在连续细胞培养中分裂的最大次数。例如，对于正常人成纤维细胞而言，Hayflick 极限为 50（±10）个群体倍增数。

heart rate 心率
一定时间内(通常为 1 分钟)心室的收缩次数,以次/分钟计。

helicase 解旋酶
将双链 DNA 分离成两个单链的酶。

***Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 幽门螺旋杆菌**
一种耐受胃酸正常作用的细菌。90% 的胃炎由幽门螺旋杆菌感染导致。

helper T cell 辅助性 T 细胞
帮助免疫系统对入侵者做出充分反应的 T 淋巴细胞（T 细胞）；不直接攻击抗原，但分泌淋巴因子（白介素和干扰素）刺激其他攻击抗原细胞的增殖和分化。

hemoglobin 血红蛋白
红细胞中含铁的蛋白质，负责氧气的运送。

hemoglobin A 1c 糖化血红蛋白
血红蛋白的糖基化形式；用作诊断标准。

hexokinase 己糖激酶
磷酸化葡萄糖（一种六碳糖）的酶，产生 6- 磷酸葡萄糖；是糖酵解的第一步。葡萄糖的磷酸化可能是植物衰老中的重要信号。

high-density lipoprotein (HDL) 高密度脂蛋白
一类包含蛋白质和脂类的脂蛋白，在血流中运输不溶于水的脂类；将胆固醇输送至肝脏中供分解代谢。

histone acetylation 组蛋白乙酰化
乙酰基连接在核心组蛋白上造成的染色质结构变化；调控 DNA 转录的一种方式。

histone octamer 组蛋白八聚体
结合 DNA 的核小体中心的组蛋白复合物；含有四种核心组蛋白（H_2A、H_2B、H_3 和 H_4）的各两个拷贝。

histone 组蛋白
染色体上结合 DNA 的蛋白；参与基因表达的包装和调控。

homeostasis 稳态
生物体或细胞调控其内部条件，从而在变化的环境中维持功能稳定的倾向。

homologous recombination 同源重组
两条染色体，或同一条染色体上两个高度同源 DNA 重复断裂并重新连接，从起始碱基对开始交换部分序列的过程。也称为“一般重组”。

hormone-sensitive lipase 激素敏感性脂肪酶
受激素刺激的脂肪酶，存在于脂肪组织中。

hydrophilic 亲水性
对水有亲和力；描述一个物质吸水、溶于水或被水吸引。参见“疏水性”。

hydrophobic 疏水性
对水排斥；常用于描述一个分子或分子上的区域有不溶于水的基团或表面。参见“亲水性”。

hydroxyapatite 羟基磷灰石
钙和磷的晶体结构，如磷酸钙，是骨力量的首要促进者；$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$。

hyperlipidemia 高脂血症
血清胆固醇水平高；动脉粥样硬化发生的主要风险因素。

hyperpolarization 超极化
生物膜上，动作电位过后的主要阶段；跨膜电位比静息时略高。

hypertention 高血压
血压高。

impotence (erectile dysfuction) 性无能（勃起功能障碍）
男性性功能障碍，特征为无法发生或维持阴茎勃起以达到满意的性机能。

incus 砧骨
中耳的一块骨头，放大声波振动信号，并将其从鼓膜传至内耳。

indirect calorimetry 间接测热法
通过测量呼吸气体中氧气和二氧化碳的含量估计能量消耗的方法。

indoleacetic acid 吲哚乙酸
刺激植物生长和根形成的不溶于水的化合物；植物生长激素是吲哚乙酸的变体。参见“植物生长激素”。

infant mortality rate 婴儿死亡率
人类群体中，个体从出生到 1 岁的死亡率。

innate immunity 先天性免疫
源于个体天然生物学性质而对疾病的免疫；包括皮肤、粘液、胃酸以及多种白细胞的防御作用。

in situ hybridization 原位杂交
使用特定核酸标记的探针，定位真核细胞或细菌细胞完整染色体上特定核酸序列的技术。

insudation 蓄积
血液来源的某些物质聚积在血管壁上；常见于肾脏血管中。

insulin 胰岛素
胰腺中胰岛 beta 细胞分泌的内分泌激素；促使细胞摄取葡萄糖和氨基酸，以及肝脏中糖原的合成。

insulin/insulin-like growth factor (IGF-1) receptor 胰岛素 / 胰岛素样生长因子受体
一类受体，结合胰岛素或与胰岛素有类似结构的分子，参与营养代谢和生长。

insulin resistance (glucose intolerance) 胰岛素抵抗（葡萄糖不耐受）
一种生理状况，胰岛素刺激细胞摄取葡萄糖能力降低，通常是 II 型糖尿病的前兆。

interneuron 中间神经元
三种主要类型神经元中的一种；整合感觉输入和运动输出。

interphase 间期
细胞周期中 G_1、S、G_2 期的总和。参见“细胞周期”。

intrinsic rate of aging 衰老的内在速率
归因于基因型，而不受外部影响（如意外事故）的生物学衰老速率。

intrinsic rate of natural increase, *r* 自然内禀增长率（*r*）
种群在不受环境限制影响下的增长速率。增长率由种群中个体的生物学构造决定。

intron 内含子
真核生物基因的非编码区域；从 RNA 转录物中剪切除去，形成信使 RNA（mRNA）。参见“外显子”。

ischemia 缺血
血液向组织供应不足。

ischemic heart disease 缺血性心脏病
心脏大动脉（四条冠状动脉之一）被动脉粥样硬化病变堵塞，流向心脏组织的血液减少的疾病。

islet of Langerhans 胰岛
胰腺中的一群内分泌细胞；分泌胰岛素和胰高血糖素。

iteroparous 反复生殖
有多个 0 繁殖季节的能力；人类能够反复生殖。

jasmonic acid 茉莉酸
调控非生物和生物应激的植物激素；也在马铃薯、山药、洋葱等的块茎形成中发挥重要作用。

joule (J) 焦耳（J）
能量的单位：施加一牛顿的力将一千克物体移动一米所需的能量。

juvenile hormone 保幼激素
昆虫发育以及卵巢产生卵子中的重要激素；似乎也刺激从滞育期中恢复。

keratinocyte 角质形成细胞
表皮中的主要细胞类型，人类皮肤的最外层，占表皮细胞

的 95%；产生角蛋白。

kilocalorie (kcal) 千卡
1000 卡路里。参见“卡路里”。

kilojoule (kJ) 千焦
1000 焦耳。参见“焦耳”。

kinetochore 着丝点
着丝粒上的蛋白，连接染色体与有丝分裂纺锤体。

lagging strand 后随链
DNA 复制中合成的两条新 DNA 链中的一条；由不连续的冈崎片段组成，这些片段随后被连接起来。

lagging strand template 后随链模板
作为冈崎片段合成模板的 DNA 链。

Langerhans cellLangerhans 细胞
表皮中的吞噬性免疫细胞。

laws of thermodynamics 热力学定律
控制功、能、热之间关系的三个原则。第一定律：能量既不会消失，也不会创生，只会从一种形式转化为另一种形式。第二定律：在能量形式的转化中，一些能量变得不可用，这些不可用的能量成为熵。第三定律：第一和第二定律适用于所有绝对零度（–273℃）以上的反应。由于绝对零度不可能达到，所以热力学第一、二定律总是成立。

leading strand 前导链
DNA 复制中合成的两条新 DNA 链中的一条；是 5′ → 3′ 方向连续合成的 DNA 链。

leading strand template 前导链模板
作为连续合成新链模板的 DNA 链。

lens (of the eye) 晶状体（眼）
角膜正下方的清澈结构，提高眼的视觉能力；参与视觉调节。

leucoplast 白色体
植物细胞质体的一种；主要用于储存淀粉和油脂的无色质体。

levodopa (L-dopa) 左旋多巴
治疗帕金森病的主要药物；在体内由多巴脱羧酶转化成多巴胺。

Lewy body Lewy 小体
衰老中积累在细胞质中的蛋白质聚集物；主要由 a- 突触核蛋白和泛素组成；是帕金森病的组织学标志。

Leydig cell 睾丸间质细胞
睾丸中产生睾酮的细胞。

life expectancy 期望寿命
特定年龄后剩余的生命；一个由生命表产生的值。

life history 生活史
生物体从受精到死亡所经历的变化；关注生殖与存活的时间。

life span 寿命
单个细胞、器官或机体生命的长度。

life table 生命表
描述群体中特定年龄或年龄段死亡率特征的表格。对死亡率的分析始于生命表的构建。参见“同龄群生命表”；“现时生命表”。

ligand 配体
能够与另一个物质特异性可逆结合的物质；生物化学中，通常指与受体结合的分子。

light reaction 光反应
光合作用时叶绿体中发生的化学和生理反应，光能在叶绿素的帮助下转化为化学能。

limbic system 边缘系统
将控制情感和记忆的大脑结构联系起来的系统；包括下丘脑、丘脑、海马区和杏仁核。

lipase 脂肪酶
催化甘油三酯水解为甘油和游离脂肪酸的酶。

lipid bilayer 脂质双分子层
生物膜的核心结构，包括两层脂质分子；含有亲水区域朝外（在细胞质膜的情况下，即面向胞外和胞内），疏水区域朝向双分子层中央互相面对排列的磷脂。

lipid 脂类
由碳、氢和少量氧组成的非极性分子；仅溶于醚或苯等有机溶剂。生物学系统中，脂类包括脂肪酸和来自脂肪酸的化合物：单甘酯、甘油二酯、甘油三酯、磷脂和甾醇（如胆固醇）等。

lipoprotein 脂蛋白
参见“高密度脂蛋白”和“低密度脂蛋白”。

longevity 长寿
一个物种生命进化的长度。

longitudinal study 纵向研究
在很长一段时间内对相同一群个体的相同特征进行重复观察的相关性研究。

low-density lipoprotein (LDL) 低密度脂蛋白
一类由蛋白质和脂类组成的脂蛋白，将胆固醇从肝脏运输至身体细胞。

luteinizing hormone (LH) 黄体生成素
由大脑垂体分泌的激素，刺激雌性卵子和雄性精子的发育和成熟。

lymphocyte 淋巴细胞
调控免疫反应的白细胞。参见“B 细胞”、“T 细胞”。

lymphokine 淋巴因子
T 细胞释放的化合物，激活巨噬细胞并刺激 B 细胞产生抗体。

lysozyme 溶菌酶
催化某些细菌细胞壁破坏的酶；存在于唾液中。

macronutrient 宏量营养素
蛋白质、脂肪（脂类）、和糖类；比微量营养素（维生素和矿物质）需求量更大的营养物质。

macrophage 巨噬细胞
组织中的吞噬性免疫细胞，破坏入侵的细菌和其他病原体；在先天性和适应性免疫中都发挥作用。巨噬细胞通过呈递入侵者的小块吸引其他免疫细胞。

Maillard reaction 美拉德反应
糖类和蛋白质之间的非酶促反应，在加热下反应，可能造成食品褐变。动物中发生这个反应的变型，可能导致衰老相关的细胞损伤。

malleus 锤骨
中耳中的一块骨，从鼓膜向内耳结构放大并传输声波振动。

maltose 麦芽糖
由两分子葡萄糖组成的二糖。

marsupial 有袋类动物
无胎盘哺乳动物。

maturity 成熟
分子、细胞或机体生命中的功能维持在最佳水平或缓慢下降的一个阶段。当分子、细胞或机体不在有抵抗熵变的能力时，成熟期结束。

maximum life span 最大寿命
一个物种或种群中最长寿个体的寿命。

mean life span 平均寿命
出生日期相同的同龄组成员的个体寿命的平均值。

mediated transport 介导转运
分子或离子在转运蛋白（或在某些情况下，能量）帮助下的跨膜运动。参见“主动转运”、“易化扩散”。

mediator 中介体
DNA 转录中结合通用转录因子的蛋白复合体，促进激活因子 / 增强子位点与转录起始复合物的结合。

meiosis 减数分裂
二倍体生殖细胞祖细胞的连续两次分裂，生成 4 个子细胞（而不是有丝分裂中的两个），每个子细胞带有一套单倍体染色体。

melanocyte 黑色素细胞
产生黑色素蛋白的皮肤细胞。

melanoma 黑色素瘤
黑色素生成细胞（黑色素细胞）的肿瘤，通常是与皮肤癌相关的恶性肿瘤。

membrane potential 膜电位
膜两侧带电荷的差异。参见“去极化”、“超极化”、“静息膜电位”。

memory cell 记忆细胞
T 细胞和 B 细胞的一个子集，能够在再次遇见特定抗原（在初次暴露于该抗原的很久之后）时做出响应，促进 T 细胞和 B 细胞生成。

menopause 更年期
月经停止。

menstrual cycle 月经周期
女性和其他雌性灵长类动物排卵和行经的过程；人类的周期为 28 天。

Merkel cell Merkel 细胞
表皮中与感觉神经元有突触连接的受体细胞。

messenger RNA (mRNA) 信使 RNA
携带供核糖体上蛋白合成的遗传信息的分子。RNA 转录物在 DNA 模板上由 RNA 聚合酶合成，通过 RNA 剪接除去内含子后，形成 mRNA。

metaphase 中期
有丝分裂中压缩的染色体排列在一条直线上的阶段，在后期（染色体分离）之前。

metazoa 后生动物
细胞有不同功能的多细胞生物。

Methuselah gene (mth) Methuselah 基因
一个果蝇基因，似乎能够延长生命；其功能尚未被确认。

microarray chip 微阵列芯片
参见“DNA 微阵列”。

micronutrient 微量营养素
正常生长和代谢所需的非常少量的必需维生素和矿物质。

microtubule 微管
纤维状的中空管，主要功能是支持并维持细胞形状；组成细胞骨架；也作为细胞器移动的路径；主要存在于真核细胞中。

mitogen 有丝分裂原
刺激有丝分裂的物质。

mitosis (M phase) 有丝分裂
细胞分裂；在正在分裂的真核细胞的细胞核中发生的过程，通常包括几个步骤——前期、中期、后期和末期，形成两个子细胞核，带有与母核数量相同的染色体。

mitotic clock theory 有丝分裂的时钟理论
细胞复制衰老的一个理论，预测衰老细胞能够感知到缩短的端粒，导致细胞周期阻滞。

mitotic spindle 有丝分裂纺锤体
细胞分裂中，染色体在分离之前所连接的细胞骨架结构，向细胞相反的两极移动。

mitral valve 二尖瓣
调控来自左心房的血流的单向瓣膜；位于左心房和左心室之间。

molecular brake 分子刹车
一类蛋白质，在 G_1 到 S 期，以及 G_2 到 M 期的过渡时阻止细胞周期进程，一般通过磷酸化而失活。

molecular fidelity 分子保真度
蛋白质上的氨基酸或 DNA 上的核苷酸按正确顺序排列的程度；高保真度意味着功能更好；低保真度意味着功能较差。

monocarpic 一次结实的
只结一次果实或种子就死亡的植物。

monophyletic group 单系类群
系统发育学中，一个共同祖先进化而来的全部后代。

monosaccharide 单糖
糖类的最简单形式，不能分解形成其他糖类；通常为无色水溶性晶体。食物中自然存在的三种最常见单糖为葡萄糖、果糖和半乳糖。

morbidity 发病
疾病的状态。

morphology 形态学
生物学的一个分支，处理生物的形态以及形态与结构的关系。

mortality 死亡
一定会死亡的状态。

mortality rate 死亡率
给定群体（和/或给定原因）在给定时间的死亡数，通常以每 100，或 1000，或 10000 人中的死亡数量计。

mortality-rate doubling time 死亡率倍增时间
群体死亡率翻倍所需的时间。

motor end plate 运动终板
运动神经元轴突与横纹肌纤维建立突触接触的复杂结构。也称为“神经肌肉接头”。

motor neuron 运动神经元
三种主要类型神经元中的一种；将中枢神经系统的运动输出传送至效应细胞（肌肉或腺细胞）。

M phase (mitosis) M 期（有丝分裂）
真核细胞周期中细胞核和细胞质分裂的时期。参见“细胞周期”。

multipotent stem cell 专能干细胞
成体干细胞，形成组成该类型组织的细胞：肝干细胞产生肝细胞，肌肉干细胞产生肌细胞，等等。

muscarinic receptor 毒蕈碱受体
一类利用 G 偶联机制传递信号的乙酰胆碱受体；主要存在于周围神经系统中。

muscle fiber 肌纤维
肌肉组织中拉长的，有收缩性的细胞；通常有两种类型：I 型和 II 型。参见“I 型肌纤维”、“II 型肌纤维”。

mutation accumulation theory of senescence 衰老的突变积累理论
衰老的进化理论之一，最初由 Sir Peter Medawar 在 1952 年提出，指出自然选择压力随年龄的降低导致作用迟缓的有害基因积累，并固定在基因组中。也就是说，老年时自然选择的压力太低，不足以清除有害突变。

myelin sheath 髓鞘
由支持细胞构成的包围轴突的绝缘层；在周围神经系统中，由 Schwann 细胞形成；在中枢神经系统中，由少突胶质细胞产生。

myocardinal infarction 心肌梗死
血流中断造成的心肌组织死亡；一般称为“心脏发作”。

myosin 肌球蛋白
肌肉细胞中负责肌肉收缩的两种蛋白之一；形成肌原纤维中的粗肌丝；也存在于细胞骨架的微管中。参见“肌动蛋白”。

naive T cell 幼稚 T 细胞
小的白细胞（淋巴细胞），将转化为附着并杀死入侵者的免疫细胞。

natural killer (NK) cell 自然杀伤细胞（NK 细胞）
先天性免疫系统中的白细胞（淋巴细胞），附着在缺乏主要组织相容性复合物表面蛋白的细胞上；通过注入引发凋亡的蛋白酶破坏微生物和癌细胞。也叫做“大颗粒淋巴细胞”。

natural selection 自然选择
进化机制的理论，预测种群中，提高生存率和繁殖（适应）的遗传特征受到偏爱。

necropsy 尸检
检查死亡后的动物。也叫做“验尸”。

nephron 肾单位
肾脏中的显微结构，过滤血液，形成尿液；包含肾小球和肾小管。

net reproduction rate 净繁殖率
种群中的个体在一生中能够繁殖的后代数量的平均值。

neurofibrillary tangle 神经纤维缠结
由 tau 蛋白形成的成对螺旋纤维聚集物；阿尔茨海默病的一个病理特征。

neuroglia 神经胶质细胞
中枢神经系统的一类细胞，支持和维护神经元。包括星形细胞（基质分泌细胞）和少突胶质细胞（髓鞘分泌细胞）。

neuron 神经元
神经细胞；神经系统中的细胞，长距离传送并接收电信号。每个神经元有三个一般部分：细胞体、树突（传导来自其他神经元的冲动的分支凸起）和轴突（从细胞体传出冲动的细长凸起）。

neuroplasticity 神经可塑性
大脑由于经验改变或学习，形成新的神经连接，重新组织自身的能力。

neutrophil 嗜中性粒细胞
通过吞噬作用攻击并破坏入侵细菌、其他外来物质和一些癌细胞的白细胞；是先天性免疫系统的一部分。

newton 牛顿
力的单位；在没有其他产力效果的情况下，使一千克质量的物体获得 1 m/s^2 的加速度所需的力的大小。

nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸
带有烟酸活性位点的辅酶，在代谢通路之间传导电子。NAD^+ 被还原后变成 NADH 和 H^+；通常被称为还原当量。

nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP) 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸
带有烟酸活性位点的辅酶，在代谢通路之间传导电子。$NADP^+$ 被还原后变成 NADPH 和 H^+；通常被称为还原当量。

nicotinic receptor 烟碱受体
一种乙酰胆碱受体，通过打开突触后神经元上的钠离子通道传递信号。大脑中的烟碱受体对注意力、学习和记忆等相关功能很重要。

non-adaptive trait (non-adaptive aging) 非自适应性状（非自适应衰老）
在一个衰老理论中，对于个体而言无用的性状；自然选择不再起作用，既不去除、也不保留这个形状。由于大多数衰老的生理问题在繁殖后发生，衰老的性状既不增加也不降低适应性，因此，衰老对于自然选择压力而言是中立的。

norepinephrine 去甲肾上腺素
主要存在于脑中的神经递质，参与控制植物神经系统的活动；参与多巴胺和五羟色胺的形成和功能；也在战斗 - 逃跑反应中由肾上腺分泌，升高血压，刺激肌肉收缩。

nuclear pore complex 核孔复合物
核膜上的通道，允许细分子在胞核和细胞质之间移动。

nucleosome 核小体
染色质的一级结构；短链 DNA 由串珠状组蛋白缠绕而成。

nucleotide 核苷酸
由脱氧核糖或核糖（一种糖类）连接嘌呤或嘧啶，以及磷酸基团形成的若干化合物中的任何一种；是核酸的基本结构单元。

nucleotide base 核苷酸碱基
核苷酸上的嘌呤或嘧啶碱基，构成遗传密码；DNA 中：腺嘌呤（A）、胸腺嘧啶（T）、鸟嘌呤（G）、胞嘧啶（C）；RNA 中：腺嘌呤、尿嘧啶（U）鸟嘌呤、胞嘧啶。

Okazaki fragment 冈崎片段
DNA 复制中后随链模板上生成的短链 DNA 片段。

olfactory bulb 嗅球
嗅觉神经末端，位于鼻腔上方；整合嗅觉神经的冲动，将信号传至边缘系统，供解码成为味觉和嗅觉。

olfactory nerve 嗅觉神经
鼻腔上部的神经，检测芳香化合物；通向嗅球。

oligodendrocyte 少突胶质细胞
中枢神经系统中产生髓鞘的支持细胞。

oocyte 卵母细胞
卵泡中未发育的卵子。

optimality theory 最优化理论
John Maynard Smith 提出的进化的一般理论，预测个体会优化自身的行为，使这个行为依据当地环境，相关的代价最小。

oral glucose tolerance test (OGTT) 口服葡萄糖耐量试验(OGTT)
葡萄糖耐受（胰岛素抵抗）的试验；空腹状态检测血糖浓度，口服葡萄糖 75 g，然后在接下来的 2 小时中检测血糖 6~10 次。

organ of Corti Corti 器
内耳耳蜗的结构；包含听觉的感觉感受器。

origin recognition complex (ORC) 起始识别复合物
所有真核生物中与复制起始位点结合的多亚基复合物；DNA 合成的起始。

osteoblast 成骨细胞
负责骨形成的骨细胞；分泌蛋白质，主要为 I 型胶原蛋白，构成骨基质，其中钙盐沉积为晶体。

osteoclast 破骨细胞
在骨重建过程中，分泌水解酶和酸，除去骨组织中的 Ca^{2+} 的骨细胞。

osteocyte 骨细胞
完成基质材料分泌的成骨细胞，被局限在新的钙化骨骼中。骨细胞彼此相连，形成骨小管，允许营养物质和废物的交换。

osteopenia 骨量减少
骨密度低，但没有达到骨质疏松的诊断标准。

osteoporosis 骨质疏松
以骨矿物质含量减少为特征的状况，导致骨骼多孔、脆弱，增加骨折的风险。原发性骨质疏松由年龄相关的骨矿物质流失导致，主要发生在女性中。继发性骨质疏松由药物或原发性疾病（如癌症或肾病）导致，男性和女性中均有发生。

ovarian follicle 卵泡
卵巢中的空腔结构，内含一个卵子，卵子在其中发育成熟。

ovulation 排卵
卵子从卵巢释放至一侧输卵管。

ovum 卵子
未受精的成熟雌性生殖细胞；人类卵细胞。

oxidation 氧化
原子电子密度的降低。生化反应中，氧化一般为含碳分子丢失氢原子或获得氧原子。

oxidative phosphorylation 氧化磷酸化
通过跨膜质子梯度和 ATP 合成将电子传递链与 ATP 合成偶联；发生在线粒体中，主要在氧气的存在下。

oxidative stress theory 氧化应激理论
细胞衰老的理论，预测由活性氧引起的损伤的随机积累导致细胞复制中重要的生物分子的广泛改变。

oxygen-centered free radical 氧自由基
氧气还原而形成的自由基。包括超氧自由基（$\cdot O_2^-$）、过氧化氢（H_2O_2）和羟基自由基（$\cdot OH$）。也称为活性氧（ROS）。

paired helical fibril (PHF) 双股螺旋纤维
由过度磷酸化的 tau 蛋白形成的蛋白聚集物；是神经纤维缠结的前体。

parathyroid gland 甲状旁腺
颈部甲状腺后侧的一组四个内分泌腺；分泌甲状旁腺激素。

parathyroid hormone (PTH) 甲状旁腺激素
甲状旁腺响应低血钙而合成并分泌的激素。增加小肠对钙

的吸收，增加骨组织的重吸收，增加肾小管对钙的重吸收。

passive diffusion 被动扩散
分子从高浓度向低浓度顺浓度梯度的移动，没有其他分子的帮助。跨膜（非极性分子）或跨离子通道直接发生。

peripheral nervous system (PNS) 周围神经系统
包括除中枢神经系统（脑和脊髓）之外的所有神经的系统。

peristaltic contraction 蠕动性收缩
不自主的平滑肌收缩，在管状器官（如食道和小肠）中运送食物、废物和其他物质。

peritubular capillary 肾小管外毛细血管
围绕在肾小管周围的毛细血管。

personal genomics 个人基因组学
基因组学的分支，利用生物信息学技术关注个人基因型和表观遗传机制。

p53 pathway p53 途径
涉及 p53 蛋白（一个转录激活因子）的途径。高水平的 p53 与细胞周期阻滞和凋亡相关。

phacoemulsification 超声乳化白内障吸除术
白内障手术的方法之一，将晶状体乳化，并从眼内吸出。

phagocytosis 吞噬作用
对外来粒子（如细菌）的吞噬和消化过程；由白细胞（一般为嗜中性粒细胞和巨噬细胞）执行。

pharynx 咽部
从鼻开始，到气管和食道结束的中空管，包含声带。

phenotype 表型
生物体的性状，由基因型和环境的相互作用产生。

phloem 韧皮部
植物的维管系统，由活细胞构成，将有机营养物质（主要为糖类）运送至植物体的各部分；树皮的最内层。参见“木质部”。

phospholipid 磷脂
脂肪酸和磷酸组成的化合物；生物膜的重要组成部分。

phosphorylation 磷酸化
向一个化合物上添加磷（以磷酸基的形式）的过程，通常由成为激酶的酶催化；用于细胞信号中分子的开（活化）和关（失活）。

photoaging 光老化
皮肤暴露在太阳下导致的长期变化；临床上称为“日光性弹性组织变性”。

photosynthesis 光合作用
CO_2、水和光参与的合成葡萄糖的一系列反应，发生于线粒体中。

phototropin 向光素
调控较高植物的向光性反应的光感受器，允许植物响应环境中的光线而改变生长。

phototropism 向光性
植物向光线的移动（弯曲），主要由对蓝光的吸收而诱导；由激素（生长激素）激活。

phylogenetics 系统发育学
基于遗传上的相似性描述生物体之间关系的研究领域。

phylogenetic tree 进化树
表示推断的多个物种之间的进化关系的分支图表。

phylogeny 系统发育
一个物种或一群生物体发展中涉及事件的演化序列。

pinna 耳廓
人类和其他哺乳动物耳的外部。

pitch (acoustic) 音高（声学）
感知到的声音频率的主观术语；高频率 = 高音高；低频率 = 低音高。

plasma (blood plasma) 血浆
血液的液体部分（不含蛋白质、脂肪和糖类）；细胞外液的一部分。

plasma cell 浆细胞
产生抗体的 B 细胞。也称为“效应 B 细胞”。

plasmodesma (plural, plasmodesmata) 胞间连丝
植物中，穿过细胞壁上的小孔延伸至邻近植物细胞的细胞质；细胞通讯位点。

plastid 质体
植物细胞中膜包围的细胞器；重要化合物的制造和贮藏位点。参见“叶绿体”、“有色体”、“白色体”。

pleiotropy 多效性
单个基因产生多个表型。

pluripotent stem cell 多能干细胞
能够分化成体内多种类型的特化组织的干细胞；能够生成三个基本胚层：内胚层、外胚层和中胚层；在胚胎细胞分裂时由全能干细胞形成。

poly-A-binding protein 多聚 A 结合蛋白
与 mRNA 的多聚 A 尾巴结合的蛋白，将完整的 mRNA 与其他 RNA 片段区分开。

poly-A tail 多聚 A 尾巴
mRNA 3’末端的含有腺嘌呤（A）的一串核苷酸。

polymerase chain reaction (PCR) 聚合酶链式反应
选择性扩增 DNA 混合物中特定核酸区域的技术，通过复制目标 DNA 或 mRNA 分子的互补链，完成一系列循环直到获得所需的量。

polymorphism 多态性
一个物种的相同种群中存在两种或更多明显不同的表型，或同一个基因有两个或更多的等位基因。

population doubling (in cell culture) 群体倍增（细胞培养中）
一些细胞被移出达到汇合的培养，放入新的培养瓶中，再次生长至汇合的过程。

population genetics 群体遗传学
遗传学的分支，研究群体中等位基因的分布和频率，主要由 R. A. Fisher、J. B. S. Haldane 和 S. Wright 在 20 世纪 20~30 年代创立；主要是一个广泛使用统计概率的数学学科。

porphyrin 卟啉
带有四个吡咯环合一个结合氮原子的金属辅基的有机色素。血红蛋白和叶绿素带有卟啉基团。

postmaturation 后成熟期
生长停止后的生命阶段。哺乳动物中，通常发生在骨生长板钙化之后。人类中最晚完成钙化钙化的骨骼是股骨，大约在 27~29 岁时。

postsynaptic neuron 突触后神经元
突触中与神经递质结合，接收神经信号的神经元。参见“突触”。

presbycusis 老年性耳聋
衰老相关的听觉丧失；通常与对高音的听觉丧失相关。希腊语中“presbys”意味“老年人”。

presbyopia 老视
眼睛在近物上聚焦能力的丧失，随年龄增加而发生；主要由晶状体僵硬导致。希腊语中“presbys”意味“老年人”。

presynaptic neuron 突触前神经元
突触中，向突触间隙释放神经递质，传出神经信号的神经元。参见“突触”。

prevalence (of disease)（疾病的）患病率
在特定时间点，人群中患有特定疾病的个体的总人数。

primary cell culture 原代细胞培养
从直接取自生物体的细胞开始的组织培养；生物老年学中，是对有丝分裂后的细胞或增殖能力有限的细胞的培养。参见“群体倍增（细胞培养中）”、“复制衰老”。

primary cell wall 初生细胞壁
植物细胞膜外的一层薄而有弹性和延展性的结构，由纤维素、果胶和半纤维素构成。参见“细胞壁”。

primase 引发酶
生成 DNA 复制起始的引物 RNA 的酶；引发体的一部分。

primosome 引发体
包含两个酶(解旋酶和引发酶)的蛋白，将 DNA 分离成单链，并生成引物 RNA。

progeria 早老症
一种罕见的遗传疾病，以暗示过早衰老的生理迹象为特征。

progesterone 孕激素
卵巢产生的激素，维持子宫以备怀孕。

programmed senescence (in plants) 程序性衰老（植物中）
植物中有目的的、高度调控且高度有序的过程，导致有丝分裂后细胞的裂解清除，以及营养物质的回收利用和再活化。

prokaryote 原核生物
单细胞生物，缺乏膜包围的细胞核；细菌和古细菌。

prometaphase 前中期
真核生物体细胞有丝分裂前期之后、中期之前的阶段。核膜变成碎片并消失；微管从纺锤体两极的中心体发出。

promoter region 启动子区域
DNA 上结合 RNA 聚合酶的核苷酸序列；DNA 上启动转录的区域。

prophase 前期
有丝分裂的第一个阶段，染色体压缩，变得可见，纺锤体形成。

protease 蛋白酶
催化蛋白质分解（蛋白水解）成肽或氨基酸的酶。

proteasome 蛋白酶体
细胞质中的蛋白复合物，降解蛋白质，供泛素将其清除。

protein kinase A (PKA) 蛋白激酶 A
响应营养信号的高度保守激酶；参与酵母、线虫和果蝇的长寿调控。

protein kinase 蛋白激酶
催化向蛋白质上添加一个磷酸基团的酶。

protein structure 蛋白结构
蛋白质组织结构四个等级的分类系统：一级结构：氨基酸序列；二级结构：多肽链排列形成螺旋或片层构造；三级结构：单个多肽链的三维结构，最终折叠赋予蛋白功能；四级结构：将构成蛋白质的两条或以上的多肽链关联起来，折叠成为最终发挥功能的构象。

proteolysis (proteolytic) 蛋白水解
细胞内蛋白酶对蛋白质的直接降解。

protoporphyrin 原卟啉
卟啉的前体化合物，四个修饰的亚基通过 α - 碳原子相互连接；需要金属辅基（如血红素）的参与以形成卟啉。

protozoa 原生动物
单细胞真核生物。

pulmonary circulation 肺循环
限制在心脏和肺的循环系统；负责血液在肺部的气体交换，缺氧血离开右心室，含氧血流回左心房。

pulmonary valve 肺动脉瓣
调节血液从右心室流出的单向瓣膜；位于右心室和肺动脉之间。

pulmonary vein 肺静脉
从肺部向心脏输送含氧血的血管。

rarefaction (acoustic) 稀疏（声学）
声波的一部分，分子分散开，形成一个低于正常压强的区域。参见“压缩（声学）”。

reactive oxygen species (ROS) 活性氧
参见“氧自由基”。

recombinant DNA technology 重组 DNA 技术
用于从不同 DNA 来源形成新的 DNA 片段的技术。也称为

"基因工程"。

reduction 还原
原子上电子密度增加；生化反应中，向含碳分子上加入氢原子、质子或电子，或从分子上去除氧原子。

refractive power 屈光力
晶状体使光线会聚或发散的程度。也称为"光焦度"。

regeneration (in the Calvin cycle) 再生（卡尔文循环中）
磷酸丙糖（3- 磷酸甘油醛）转化为磷酸二羟丙酮，再转化为二磷酸核酮糖（卡尔文循环的初始化合物）。

renal tubule 肾小管
肾单位中的显微小管，从过滤后的血浆制造尿液，保留机体需要的必需营养和其他物质。

replicating cell culture 复制细胞培养
取自组织的未分化的有丝分裂细胞（如成纤维细胞），体外培养使其分裂达到汇合。

replication origin 复制起始
染色体上 DNA 复制开始的位点。

replicative senescence 复制衰老
有丝分裂细胞不再能够分裂的时间段。

repressor 阻遏子
与 DNA 调控序列结合的蛋白质，阻止基因的转录。

reproduction potential 繁殖潜力
一个物种在最适条件下繁殖自身的相对能力。

reproductive value, V_X 生殖值（V_X）
R. A. Fisher 提出的一个值，用于预测个体在未来相对于总群体繁殖输出的繁殖贡献。

resting energy expenditure (REE) 静息能量消耗
维持生命基本功能（心率、体温、大脑功能等）所需的能量；占总能量消耗（TEE）的 60% ~ 70%。

resting membrane potential 静息膜电位
神经元或肌细胞不产生动作电位时的跨膜电压。

retina 视网膜
眼睛内表面的感光组织。

reverse transcriptase 逆转录酶
将单链 RNA 转录为单链 DNA 的酶。

ribonucleic acid (RNA) 核糖核酸
一类由染色体 DNA 模板合成的核酸，参与蛋白质合成；由糖类分子（核糖）长链、磷酸基团、嘌呤（腺嘌呤、鸟嘌呤）和嘧啶（胞嘧啶、尿嘧啶）构成。

ribosomal DNA (rDNA) 核糖体 DNA
核仁中编码核糖体 RNA（rRNA）和核仁本身的 DNA。

ribosomal RNA (rRNA) 核糖体 RNA
一类存在于核糖体中的 RNA，在 mRNA 翻译形成蛋白质的过程中与信使 RNA（mRNA）和转移 RNA（tRNA）相互作用。

ribosome 核糖体
细胞质中蛋白质合成位点；包含酶、调控蛋白、rRNA 以及 mRNA 和 tRNA 的结合位点。

risk factor 危险因素
统计学上证明的与特定伤害或疾病相关（不一定直接导致）的特征。危险因素能够用于针对易受伤害或易感疾病的特定人群的预防工作。

RNA polymerase RNA 聚合酶
催化 RNA 聚合的酶，以单链 DNA 为模板。

RNA splicing RNA 剪接
从 RNA 转录物上切去内含子序列，并将外显子序列连接起来形成信使 RNA（mRNA）的分子过程。

RNA transcript RNA 转录物
RNA 剪接之前，DNA 模板上合成的 RNA 分子；含有内含子。

salicylic acid 水杨酸
有助于抵御病原体的植物激素；阿司匹林的主要成分。

saliva 唾液
唾液腺分泌的物质，润滑食物，将咀嚼后的食物形成丸状，并开始化学消化的过程。

salivary gland 唾液腺
口腔中产生唾液的外分泌腺。

sarcopenia 肌肉减少症
年龄相关肌肉质量的减少，与增加肌肉量的因素（如增加体力活动）无关；反映了肌细胞数量和大小的降低；患病男性多于女性。

saturated fatty acid 饱和脂肪酸
烃链上所有碳原子以单链连接的脂肪酸，使得碳骨架上连接的氢原子数量最大化。

Schiff base Schiff 碱
含有碳 - 氮双键的官能团，氮原子连接在芳基或烷基上；是蛋白质糖基化的重要中间产物。Schiff 碱的非酶促重排产生 Amadori 产物，晚期糖基化终末产物的前体。

Schwann cell Schwann 细胞
周围神经系统中产生髓鞘的支持细胞。

S-cyclin S- 细胞周期蛋白
参见"细胞周期蛋白"。

secondary cell wall 次生细胞壁
植物中，初生细胞壁停止生长后沉积的细胞壁；提供支持、力量和保护。木头主要由次生细胞壁构成。参见"细胞壁"。

secondary osteoporosis 继发性骨质疏松
参见"骨质疏松"。

securin 保全素
有丝分裂早期连接姐妹染色单体的蛋白；当所有 DNA 检查点被清除后，在中期到后期的过渡中被破坏。

selection pressure 选择压力
改变个体遗传组成的事件。

selective mortality 选择性死亡率
死亡率的分析中，只包括存活至特定年龄的个体。同龄组的年龄越大，原始组存活的百分数越小。

seminiferous tubule 曲细精管
睾丸中的管道网络，精子在其中形成并成熟，并移动至附睾。

senescence 衰老
机体生命末期的年龄相关变化，影响活力和功能，增加死亡的可能性，不直接与疾病相关。

sensory neuron 感觉神经元
将对外部和内部环境的感觉信息传递至中枢神经系统的神经元。

Sertoli cell 睾丸支持细胞
曲细精管中的细胞，支持睾丸中精子的生长和成熟。

sex chromosome 性染色体
一对染色体中的任意一条，通常称为 X 或 Y，在大多数动物和一些植物的生殖细胞中，结合后决定个体性别以及性别相关特征。

silencer 沉默子
DNA 上抑制转录的序列。

sinus node (sinoatrial node) 窦房结
右心房中的神经组织，产生使心脏收缩的动作电位。

sister chromatids 姐妹染色单体
由着丝粒和黏合素蛋白连接的染色单体的两个拷贝；细胞周期 S 期的终末产物。

small nuclear RNAs (snRNAs) 核内小 RNA（snRNA）
参与 RNA 剪接的约 200 个核苷酸长度的 RNA 分子。

sodium/potassium ATP pump 钠 / 钾 ATP 泵
细胞膜上的复合体，利用 ATP 水解为 ADP 释放的能量，通过交换钠钾离子维持电解质平衡。

solar elastosis 日光性弹性组织变性
参见“光老化”。

somatic cell 体细胞
不参与有性生殖的身体细胞。参见“生殖细胞”。

S phase (synthesis phase)S 期（合成期）
真核细胞周期中发生 DNA 合成的阶段。参见“细胞周期”。

spindle poles 纺锤体两极
功能上等同于中心体的微管组织中心；有丝分裂纺锤体由这些结构发出。

stapes 镫骨
中耳中的一块骨头，放大声波振动，并将其从鼓膜传递至内耳结构。

starch 淀粉
糖类在植物中的贮藏形式；不存在于动物中。淀粉以两个形式存在：直链淀粉和 α- 支链淀粉。

statin 他汀类药物
一类阻止肝脏中低密度脂蛋白（LDL）合成的药物；起到降低动脉粥样硬化风险的作用。他汀类通过抑制参与胆固醇合成的酶来发挥作用。最常用的他汀处方为立普妥(Lipitor)。

stem cell 干细胞
有无限自我更新能力的未分化细胞；受精后最初形成的若干细胞，分裂形成已分化细胞和更多的干细胞。参见“专能干细胞”、“多能干细胞”、“全能干细胞”。

stereocilia 静纤毛
内耳 Corti 器中细胞上感知机械力的毛状凸起。其运动与耳蜗中液体的振动成比例；是将机械运动（振动）转化为神经冲动的一部分。

stochastic (biological) 随机（生物学）
形容一个有可变或随机性部分的生物或化学过程。

stochastic senescence (in plants) 随机性衰老（植物中）
植物细胞程序性衰老之后的随机降解；通常涉及细胞、细胞核以及液泡膜的分解。

stop codon 终止密码子
mRNA 中三个不能被 tRNA 识别的密码子（UAA、UAG、UGA），示意核糖体停止翻译。

stroke volume 每搏输出量
心脏收缩期从心室射出的血量。

subcutaneous fat tissue 皮下脂肪组织
皮肤下方的脂肪层。

superior vena cava 上腔静脉
向心脏（右心房）输送缺氧血的主要血管。

superoxide dismutase (SOD) 超氧化物歧化酶
细胞质和线粒体中的酶，将超氧离子还原成过氧化氢；起到抗氧化剂的作用。这个酶的细胞质形式包含一个铜 / 锌活性位点；线粒体形式包含一个锰活性位点。

superoxide radical 超氧自由基
参见“氧自由基”。

survival curve 生存曲线
给定群体中存活者百分数的表示。Y 轴通常表示在特定实际年龄（x 轴）存活个体占群体的百分数（100% = 出生时存活）。

synapse 突触
神经传递时两个突触的交界处；由发出信号的突触前神经元、两个神经元之间的突触间隙和接收信号的突触后神经元构成。

synaptic cleft 突触间隙
突触前神经元和突触后神经元之间的空间，神经递质释放之处。

synaptic terminal 突触末端
轴突分支的末端。

systemic circulation 体循环
循环系统的一部分，包括所有除肺循环之外的血管。

systole 收缩期
驱动血液流出心室的心肌收缩；血压最高的时间点。

systolic pressure 收缩压
心脏跳动，心室射出血液时动脉的压力（mmHg）；测量血压时较高的数值（如 120/60 中的 120）。

target of rapamycin (TOR) 雷帕霉素靶点
高度保守的营养感应的蛋白激酶，在所有真核细胞中调控生长和代谢；可能参与调控长寿。（雷帕霉素是用于预防机体对移植器官产生排斥的免疫抑制剂，阻断参与细胞分裂的一个蛋白，并抑制某些 T 细胞的生长和功能。）

taste bud 味蕾
舌上和口腔内部成簇的神经末梢，提供味觉；味蕾的感觉通常分成五类：咸、甜、苦、酸、鲜。

TATA boxTATA 盒
位于真核生物基因启动子区域，含有 TATAAAA 的核苷酸序列，距转录起始位点约 25 个核苷酸的距离。通用转录因子与 TATA 盒的结合启动转录起始复合物的形成。

tau protein tau 蛋白
一个微管相关蛋白（MAP），帮助维持轴突微管的稳定。其活性取决于磷酸化程度；过度磷酸化导致 tau 蛋白聚集成不溶性的双股螺旋纤维（神经纤维缠结的前体）。

taxonomy 分类学
基于共同特征，将植物、动物和微生物归类到越来越广义的范畴中的科学。

T cell T 细胞
在骨髓中产生、胸腺中加工的淋巴细胞（白细胞），参与细胞介导的免疫防御。参见"细胞毒性 T 细胞"、"辅助性 T 细胞"、"幼稚 T 细胞"、"自然杀伤（NK）细胞"。

telangiectasia 毛细血管扩张
皮肤表面显现出扩张的毛细血管；通常与光老化相关。

telomerase 端粒酶
在真核生物染色体末端增加端粒序列的酶。含有两个亚基：一个催化中心和一个 RNA 模板。

telomere 端粒
染色体末端的非基因、高度重复性 DNA 序列，保护染色体不被降解；在每轮 DNA 复制后缩短。

telomere-shortening theory 端粒缩短理论
细胞衰老的理论之一，预测缩短的端粒导致细胞停止复制过程。正常细胞周期中的端粒缩短是由于 DNA 后随链的末端复制问题。

telophase 末期
有丝分裂中染色体到达两极的阶段，微管消失，两个子核周围形成核膜。

terminally differentiated 终末分化
形容没有有丝分裂能力，并且在死亡时不会被新细胞取代的细胞。例如神经元（神经细胞）、心肌细胞和眼睛晶状体中的细胞。

termination site 终止位点
DNA 或 RNA 上终止转录或翻译的位点。

tertiary structure 三级结构
多肽链的三维结构，最终折叠赋予蛋白功能。参见"蛋白结构"。

testosterone 睾酮
主要由睾丸产生的雄性激素；负责雄性第二性征的发育。

thrombosis 血栓形成
血管或器官中阻断血流的固体物质（由血液组分和细胞形成）。

thymine 胸腺嘧啶
DNA 核苷酸碱基之一；一种嘧啶。参见"核苷酸碱基"。

thymus gland 胸腺
上胸部胸骨后方的腺体；T 细胞离开骨髓后成熟并增殖的位点。胸腺在整个童年阶段至青春期一直生长，然后逐渐缩小。

tonoplast 液泡膜
植物细胞中央液泡周围的半透膜。

total energy expenditure (TEE) 总能量消耗
生物体在给定时间段（人类中通常为 24 小时）内消耗的总能量。TEE = 静息能量消耗（REE；没有活动、不吸收食物时维持正常身体功能所需的能量）+ 体力活动 + 饮食诱导的产热（DIT；消化、吸收和储存营养所需的能量）。

totipotent stem cell 全能干细胞
能够产生体内所有类型的细胞和组织（包括胎盘组织）的干细胞。胚胎最初数次分裂产生的细胞为全能干细胞。全能干细胞产生多能干细胞。

trachea 气管
连接肺和口鼻的管道。

trade-off hypothesis (of aging and longevity)（衰老与长寿的）矫枉失衡学说
认为成功的繁殖必须与死亡做交易。成功繁殖得到的资源越多，供繁殖后生存的资源就越少。

transcription 转录
以 DNA 分子为模板构建 RNA 分子的过程，遗传信息由 DNA 传递至 RNA。

transcription factor 转录因子
启动或调控 DNA 转录的蛋白质或其他分子。这些因子与基因的启动子区域结合，改变 DNA 的形状，使得 DNA 聚合酶能够识别基因的起始。

transcription initiation complex 转录起始复合物
若干通用转录因子和 RNA 聚合酶 II 与真核基因启动子区域相结合形成的复合物；转录起始所必需，但不足以启动转录。

transcriptome 转录组
一个细胞、组织或机体在特定条件下全部的 RNA 转录物。

transfer RNA (tRNA) 转运 RNA
一类参与 mRNA 翻译成蛋白质的氨基酸序列的小 RNA 分子。mRNA 密码子与相应的携带特定氨基酸的 tRNA 相连。

transgenic organism 转基因生物
通过基因工程，将额外的基因拷贝插入基因组得到的突变生物体；用于增加蛋白质的表达。

translation 翻译
利用信使 RNA（mRNA）的信息，从氨基酸构建蛋白质；发生在核糖体上。

translational initiation 翻译起始
基因表达的一种转录后调控。

tricarboxylic acid (TCA) cycle 三羧酸循环
氧化细胞呼吸过程的一部分，将含碳中间产物还原成 CO_2。氧化 TCA 中间产物的过程中产生电子，并被运输至电子传递系统。也称为 Krebs 循环或柠檬酸循环。

tricuspid valve 三尖瓣
调节来自右心房血流的单向瓣膜；位于右心房和右心室之间。

triglyceride 甘油三酯
一个甘油上结合三个脂肪酸形成的分子，脂肪组织和食物中脂类的主要形式。

triose phosphate 磷酸丙糖
3- 磷酸甘油醛（所有生物体重代谢途径的中间产物）的通用名；在糖酵解和光合作用暗反应中形成。

trypsin 胰蛋白酶
胰腺分泌，消化蛋白质的酶。在细胞培养方法中使用牛胰蛋白酶分解使细胞连接在一起的结缔组织。

tubular reabsorption 肾小管重吸收
物质从肾小管到肾小管周围毛细血管的移动。

tubular secretion 肾小管分泌
物质从肾小管周围毛细血管到肾小管的移动。

tubule (renal) 小管（肾脏）
参见“肾小管”。

tympanic membrane 鼓膜
耳膜；响应声波而振动的薄膜；位于外耳和中耳之间。

type 1 diabetes mellitus I 型糖尿病
分泌胰岛素的胰腺 beta 细胞无能造成的疾病；以高血糖水平、过度口渴、尿频为特征；在幼年出现；需要每天注射胰岛素。也称为青少年糖尿病或早发型糖尿病。

type 2 diabetes mellitus II 型糖尿病
成年期发生的一种温和形式的糖尿病，以胰岛素刺激细胞摄取葡萄糖能力降低为特征；通常能够通过饮食和运动来控制，不需要注射胰岛素。也称为成人型糖尿病或晚发型糖尿病。

type I muscle fiber I 型肌纤维
含有高浓度导致低收缩速度的肌球蛋白亚型的肌细胞；有时被称为“慢肌纤维”。含有大量的氧化酶，高度抗疲劳。

type II muscle fiber II 型肌纤维
含有高浓度导致高收缩速度的肌球蛋白亚型的肌细胞；有时被称为“快肌纤维”。能量来源更多依赖糖酵解途径，而非氧化途径，容易很快疲劳。

type IIX muscle fiber IIX 型肌纤维
具有 I 型和 II 型肌纤维特征的肌细胞；通常发现于老年、不活动的人中。

ubiquitin 泛素
高度保守的小蛋白（79 个氨基酸），与受损蛋白上的赖氨酸残基结合，标记受损蛋白供降解。

ubiquitin ligase 泛素连接酶
将泛素与受损蛋白上的赖氨酸残基结合的酶，标记受损蛋白供降解。

umami 鲜味
味蕾检测到味道的五个类型之一；与谷氨酸盐和其他氨基酸相关；参见“味蕾”。

unsaturated fatty acid 不饱和脂肪酸
烃链上至少有一个双键的脂肪酸。

uracil 尿嘧啶
RNA 的核苷酸碱基之一；一种嘧啶。单间“核苷酸碱基”。

urea 尿素
血液中的废物，由蛋白质正常分解形成；通常由肾脏将其从血液中清除，并随尿液排出。

ureter 输尿管
连接肾脏和膀胱的管道。

urethra 尿道
连接膀胱与体外的管道。

urinary incontinence 尿失禁
无法控制排尿。

vasoconstriction 血管收缩
动脉周围平滑肌的收缩，导致动脉管腔变小，减少血流。

vasodilation 血管扩张。
动脉周围平滑肌的舒张，导致动脉管腔扩大，增加血流。

vasopressin 血管加压素
参见“抗利尿激素”。

vein 静脉
血液流回心脏的血管。

venous return 静脉回流
流回至右心房的血量。

ventilation 换气
呼吸频率。

ventricle 心室
心脏向肺部和身体其他部分泵出血液的两个室。右心室将缺氧血泵出至肺；左心室将含氧血泵出至全身。

Verhulst-Pearl logistic equation Verhulst-Pearl logistic 方程
描述任意种群的群体增长的方程，尤其是受限制的缺乏移动性的群体，或维持在高度控制条件下的群体。$\Delta N = rN[(K-N)/K]$，N= 种群大小，r= 自然内禀增长率，K= 种群的承载能力。

villi 小肠绒毛
小肠内壁的手指状凸起；通过增大表面积帮助吸收。

vital statistics 生命统计
对人群中重要生命事件（如出生、死亡、婚姻、健康和疾病）的统计。

voltage-gated ion channel 电压门控离子通道
细胞膜上的通道，允许离子进出细胞，响应电信号打开或关闭，从而使细胞响应刺激改变膜电位。

weak mutation 弱突变
基因的改变，降低（而非清除）基因表达。

wild type 野生型
自然条件下在群体中占优势的品系、基因或特征，不同于“非典型”或“突变型”。

X-ray crystallography X 射线晶体学
通过分子的晶体形式确定原子排列的方法，一束 X 光射向晶体，产生不同方向的衍射；用于确定分子的三维结构。

xylem 木质部
植物中运输水和矿物质的木质部分；主要由死细胞构成；也能够为植物提供结构支持。

zonular fiber 悬韧带纤维
人眼中连接晶状体和睫状体的纤维。

索　　引

H

J

K

L

M

N

P

Q

R

S

T

V

W

X

Y

Z

其他

［Ｇｅｎｅｒａｌ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ］
书名＝衰老生物学ＢＩＯＬＯＧＹ ＯＦ ＡＧＩＮＧ
ＳＳ号＝１４０８１５２９